

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

|  |                  |  |
|--|------------------|--|
| <p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</p> <p><b>C07D 211/32, 401/14, 401/06, 417/14, A61K 31/445, C07D 409/10, 471/10, 409/14, 407/14, 413/14</b></p>   | <p><b>A1</b></p> | <p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/10211</b></p> <p>(43) Date de publication internationale: 20 mars 1997 (20.03.97)</p>   |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01416</p> <p>(22) Date de dépôt international: 13 septembre 1996 (13.09.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité:<br/>95/10776 14 septembre 1995 (14.09.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et<br/>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BICHON, Daniel [FR/FR]; 9, rue de Nazareth, F-34009 Montpellier (FR). EDMONDS-ALT, Xavier [FR/FR]; La Balajade, F-34980 Combaillaux (FR). GUEULE, Patrick [FR/FR]; 6, rue des Amandiers, F-34820 Teyran (FR). PROIETTO, Vincenzo [IT/FR]; 1, cour de Merle, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). VAN BROECK, Didier [BE/FR]; 367, avenue du Champ-des-Moulins, F-34570 Murviel-les-Montpellier (FR).</p> <p>(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).</p> |                  | <p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b><br/>Avec rapport de recherche internationale.<br/>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p> |
| <p>(54) Title: NOVEL HUMAN NK<sub>3</sub> RECEPTOR-SELECTIVE ANTAGONIST COMPOUNDS, METHOD FOR OBTAINING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM</p>   |                  |  |
| <p>(54) Titre: NOUVEAUX COMPOSES ANTAGONISTES SELECTIFS DU RECEPTEUR NK<sub>3</sub> HUMAIN, PROCEDE POUR LEUR OBTENTION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT</p>  |                  |  |
| <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of formula (I), a method for obtaining them and pharmaceutical compositions containing them are described. The compounds are useful as human NK<sub>3</sub> receptor antagonists.</p> <div style="text-align: center;"> <math display="block">\text{B}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{Ar}_1}{\overset{\text{R}_1}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{R}_2}{\text{N}}-\text{T}-\text{A}-\text{Z} \quad (\text{I})</math> </div> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention a pour objet des composés de formule (I) ainsi que leur procédé d'obtention et les compositions pharmaceutiques les contenant. Application: antagonistes sélectifs du récepteur NK<sub>3</sub> humain.</p>  |                  |  |

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|--|----|-----------------------|
| AT | Arménie                   | GB | Royaume-Uni                                | MW | Malawi                |
| AT | Autriche                  | GE | Géorgie                                    | MX | Mexique               |
| AU | Australie                 | GN | Guinée                                     | NE | Niger                 |
| BB | Barbade                   | GR | Grèce                                      | NL | Pays-Bas              |
| BE | Belgique                  | HU | Hongrie                                    | NO | Norvège               |
| BF | Burkina Faso              | IE | Irlande                                    | NZ | Nouvelle-Zélande      |
| BG | Bulgarie                  | IT | Italie                                     | PL | Pologne               |
| BJ | Bénin                     | JP | Japon                                      | PT | Portugal              |
| BR | Brésil                    | KE | Kenya                                      | RO | Roumanie              |
| BY | Bélarus                   | KG | Kirghizistan                               | RU | Fédération de Russie  |
| CA | Canada                    | KP | République populaire démocratique de Corée | SD | Soudan                |
| CF | République centrafricaine | KR | République de Corée                        | SE | Suède                 |
| CG | Congo                     | KZ | Kazakhstan                                 | SG | Singapour             |
| CH | Suisse                    | LI | Liechtenstein                              | SI | Slovénie              |
| CI | Côte d'Ivoire             | LK | Sri Lanka                                  | SK | Slovaquie             |
| CM | Cameroon                  | LR | Libéria                                    | SN | Sénégal               |
| CN | Chine                     | LT | Lituanie                                   | SZ | Swaziland             |
| CS | Tchécoslovaquie           | LU | Luxembourg                                 | TD | Tchad                 |
| CZ | République tchèque        | LV | Lettonie                                   | TG | Togo                  |
| DE | Allemagne                 | MC | Monaco                                     | TJ | Tadjikistan           |
| DK | Danemark                  | MD | République de Moldova                      | TT | Trinité-et-Tobago     |
| EE | Estonie                   | MG | Madagascar                                 | UA | Ukraine               |
| ES | Espagne                   | ML | Mali                                       | UG | Ouganda               |
| FI | Finlande                  | MN | Mongolie                                   | US | Etats-Unis d'Amérique |
| FR | France                    | MR | Mauritanie                                 | UZ | Ouzbékistan           |
| GA | Gabon                     |    |  | VN | Viet Nam              |

**Nouveaux composés antagonistes sélectifs du récepteur NK3 humain, procédé pour leur obtention et compositions pharmaceutiques les contenant.**

La présente invention a pour objet des nouveaux composés antagonistes sélectifs du récepteur NK<sub>3</sub> humain pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de maladies psychiatriques, de maladies d'origine psychosomatique, de l'hypertension et d'une manière générale de toute pathologie centrale ou périphérique dans laquelle la neurokinine B et le récepteur NK<sub>3</sub> interviennent dans les régulations interneuronales, un procédé pour leur obtention et les compositions pharmaceutiques en contenant en tant que principe actif.

Par maladie d'origine psychosomatique, on désigne, des maladies ayant leur origine dans le système nerveux central (SNC) et des conséquences pathologiques au niveau périphérique.

Dans les dernières années, de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur les tachykinines et leurs récepteurs. Les tachykinines sont distribuées à la fois dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique. Les récepteurs aux tachykinines ont été reconnus et sont classés en trois types : NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub>, NK<sub>3</sub>. La substance P (SP) est le ligand endogène des récepteurs NK<sub>1</sub>, la neurokinine A (NK<sub>A</sub>) celui des récepteurs NK<sub>2</sub> et la neurokinine B (NK<sub>B</sub>), celui des récepteurs NK<sub>3</sub>.

Les récepteurs NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub>, NK<sub>3</sub> ont été mis en évidence chez différentes espèces. Ainsi, les récepteurs NK<sub>3</sub> ont été identifiés chez le cobaye, le rat, le singe (Br. J. Pharmacol., 1990, 99, 767-773 ; Neurochem. Int., 1991, 18, 149-165) ; ils ont également été mis en évidence chez l'homme (FEBS Letters, 1992, 299 (1), 90-95).

Une revue de C.A. Maggi et al. fait le point sur les récepteurs aux tachykinines et leurs antagonistes et expose les études pharmacologiques et les applications en thérapeutique humaine (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93).

Parmi les antagonistes spécifiques du récepteur NK<sub>1</sub> on peut citer les composés non peptidiques suivants : CP-96345 (J. Med. Chem., 1992, 35, 2591-2600), RP-68651 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 10208-10212), SR 140333 (Curr. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413).

Pour le récepteur NK<sub>2</sub>, un antagoniste sélectif non peptidique, le SR 48968 a été décrit en détail (Life Sci., 1992, 50, PL101-PL106).

En ce qui concerne le récepteur NK<sub>3</sub> humain, un antagoniste sélectif non peptidique, le chlorhydrate de (+)-N-[1-[3-[1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl) pipérid-3-yl]propyl]-4-phénylpipérid-4-yl]-N-méthylacétamide ou SR 142801 a été décrit (EP-A-0673 928 : Peptides and their antagonists in tissue injury. Montreal. Canada, 1994, July 31-August 3. Canadian J. Physiol. Pharmacol., 1994, 72 (suppl. 2).

25, Abst. III. 0. 9. ; Life Sci., 1994, 56 (1), 27-32 ; British Pharmacol. Society, Canterbury, 1995, April 6-8 ; Eur. J. Pharmacol., 1995, 278 (1), 17-25 ; 1st. Eur. Congress Pharmacol., Milan, 1995, June 16-19).

Les demandes de brevet EP 474 561 et EP 512901 décrivent, des antagonistes des neurokinines, plus particulièrement des antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> ou NK<sub>2</sub>. Les études pharmacologiques des antagonistes peptidiques et non-peptiques des récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub> ont montré que leurs affinités pour ces récepteurs ainsi que leurs activités pharmacologiques étaient très fortement fonction de l'espèce, très probablement suite à de faibles différences dans les séquences d'acides aminés, induisant ainsi de très fines variations structurales de ces récepteurs d'une espèce à l'autre (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93). Certaines données expérimentales, confirmées par la caractérisation pharmacologique des composés objets de la présente invention, semblent indiquer qu'une situation comparable existe pour le récepteur NK<sub>3</sub>. En particulier, le récepteur NK<sub>3</sub> humain se distingue du récepteur NK<sub>3</sub> du rat.

On a maintenant trouvé des composés non peptidiques qui présentent une très forte affinité pour le récepteur NK<sub>3</sub> humain et une grande spécificité pour ledit récepteur. Ces composés peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de maladies psychiatriques ou d'origine psychosomatique et de toutes maladies centrales ou périphériques dans lesquelles la neurokinine B et le récepteur NK<sub>3</sub> interviennent dans les régulations interneuronales.

Par très forte affinité pour le récepteur NK<sub>3</sub> humain on entend une affinité caractérisée par une constante d'inhibition K<sub>i</sub> généralement inférieure à 5.10<sup>-9</sup>M.

Dans les études de fixation d'un ligand, la constante d'inhibition K<sub>i</sub> est définie par la relation de Cheng-Prusoff (in Receptor Binding in Drug Research, eds. R.A. O'BRIEN. Marcel Dekker, New York, 1986) :

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}}$$

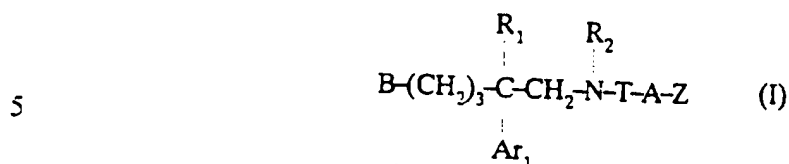
[L] : concentration du ligand,

K<sub>d</sub> : constante de dissociation du ligand,

IC<sub>50</sub> : concentration qui inhibe 50 % de la fixation du ligand.

Par grande spécificité pour le récepteur NK<sub>3</sub> humain, on entend que la constante d'inhibition (K<sub>i</sub>) pour le récepteur NK<sub>3</sub> humain est généralement au moins 100 fois inférieure à la constante d'inhibition (K<sub>i</sub>) pour le récepteur NK<sub>2</sub> ou à celle pour le récepteur NK<sub>1</sub> de différentes espèces.

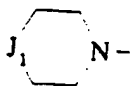
Ainsi selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

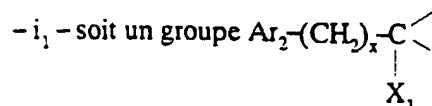
- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ;
- 10 - R<sub>2</sub> représente le groupe méthyle ;
- ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
- Ar<sub>1</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant
- 15 identiques ou différents ; un thiényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un benzothiényne non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un naphthyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un indolyle non substitué ou N-substitué par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un benzyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un pyridyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un biphényle ;
- 20 - T représente un groupe -CH<sub>2</sub>- ; un groupe -CO- ; un groupe -COO- ; un groupe -CONR<sub>3</sub>- dans lequel R<sub>3</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- A représente une liaison directe ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- dans lequel t est un, deux ou trois ; un groupe vinylène ;
- 25 - ou bien -T-A- représente le groupe -SO<sub>2</sub>- ;
- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué ;
- B représente :
  - i - soit un groupe B<sub>1</sub> de formule :

30



dans laquelle J<sub>1</sub> représente :

35

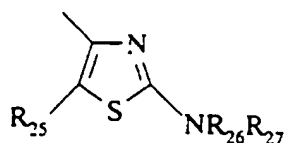


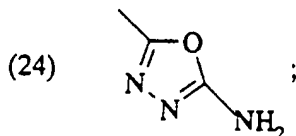
dans lequel :

- 5      - x est zéro ou un ;
- $\text{Ar}_2$  représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy, un trifluorométhyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un méthylènedioxy, ledits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle ; un thiényle ; un
- 10      pyrimidyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;
- $\text{X}_1$  représente un groupe choisi parmi :
- (1) hydrogène ;
- (2)  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle ;
- (3) formyle ;
- 15      (4)  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkylcarbonyle ;
- (5)  $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}_4$  ;
- (6)  $-(\text{CH}_2)_m-\text{OCOR}_5$  ;
- (7)  $-(\text{CH}_2)_m-\text{OCONH}-(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle ;
- (8)  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OR}_6$  ;
- 20      (9)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}_7$  ;
- (10)  $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_j-(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle ;
- (11)  $-\text{NR}_8\text{R}_9$  ;
- (12)  $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$  ;
- (13)  $-\text{NR}_{12}\text{COR}_{13}$  ;
- 25      (14)  $-\text{NR}_{14}\text{COCOR}_{15}$  ;
- (15)  $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{W}_1)\text{R}_{16}$  ;
- (16)  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{14}\text{COOR}_{17}$  ;
- (17)  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{14}\text{SO}_2\text{R}_{18}$  ;
- (18)  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$  ;
- 30      (19)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_{21}$  ;
- (20)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$  ;
- (21)  $-\text{CO}-\text{NR}_{22}-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$  ;
- (22)  $-\text{CN}$  ;

35

(23)





ou bien  $X_1$  constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;

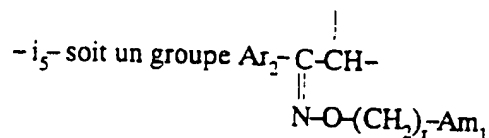
dans lesquels :

- m est zéro, un ou deux ;
- n est zéro ou un ;
- p est un ou deux ;
- j est un ou deux ;
- $W_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- $R_4$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_5$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle, un pyridyle ;
- $R_6$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un formyle ; un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ;
- $R_7$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_8$  et  $R_9$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_9$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ;
- ou bien  $R_8$  et  $R_9$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_{11}$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- $R_{12}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_{13}$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
- ou bien  $R_{12}$  et  $R_{13}$  ensemble représentent un groupe  $-(CH_2)_u-$  dans lequel u est trois ou quatre ;
- $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_{15}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ;

- R<sub>16</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
- R<sub>17</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ou un phényle ;
- 5 - R<sub>18</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxy, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxycarbonyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino
- 10 libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un benzyle ; un phényle ;
- 15 un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un phényle, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ;
- ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine, ou la pipérazine non substituée ou substituée
- 20 en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>21</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- R<sub>22</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- R<sub>23</sub> et R<sub>24</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- 25 - R<sub>25</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>27</sub> peut de plus représenter un formyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;
- i<sub>2</sub> - soit un groupe Ar<sub>2</sub>-CH=C
- 30 dans lequel Ar<sub>2</sub> est tel que défini ci-dessus ;
- i<sub>3</sub> - soit un groupe Ar<sub>2</sub>-C-CH-
- $$\begin{array}{c} \vdots \\ \vdots \\ \text{O} \end{array}$$
- dans lequel Ar<sub>2</sub> est tel que défini ci-dessus ;
- 35 - i<sub>4</sub> - soit un groupe Ar<sub>2</sub>-CH-CH-
- $$\begin{array}{c} \vdots \\ \text{OH} \end{array}$$



dans lequel  $Ar_2$  est tel que défini ci-dessus ;



5

dans lequel :

- $Ar_2$  est tel que défini ci-dessus ;
- $Am_1$  représente un groupe amino substitué par deux  $(C_1-C_4)$ alkyles ;
- $r$  est deux ou trois ;
- $i_6-$  soit un groupe  $Ar_2-W_2-CH-$

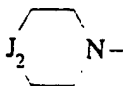
10

dans lequel :

- $Ar_2$  est tel que défini ci-dessus ;
- $W_2$  représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un sulfinyle ; un sulfonyle ; un groupe  $-NL_1-$  ;
- $L_1$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un  $(C_1-C_4)$ alkylcarbonyle ; un groupe  $-(CH_2)_v-Am_2$  ;
- $v$  est un, deux ou trois ;
- $Am_2$  représente un groupe amino non substitué ou substitué une ou deux fois par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;  $Am_2$  peut de plus représenter un groupe pyrrolidino, pipéridino ou morpholino ;

20

- ii - soit un groupe  $B_2$  de formule :



dans laquelle  $J_2$  représente :

25

- ii<sub>1</sub> - soit un groupe  $Ar_2-N$

- ii<sub>2</sub> - soit un groupe  $Ar_2-CH_2-N$

- ii<sub>3</sub> - soit un groupe  $Ar_2-\overset{\overset{|}{\text{C}}}{\underset{\underset{\text{O}}{||}}{\text{N}}}-$

30

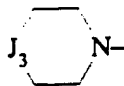
- ii<sub>4</sub> - soit un groupe  $Ar_2-\overset{\overset{|}{\text{CH}}}{\underset{\underset{\text{OH}}{|}}{\text{N}}}-$

- ii<sub>5</sub> - soit un groupe  $Ar_2-\overset{\overset{|}{\text{C}}}{\underset{\underset{\text{N-O}-(CH_2)_r-Am_1}{||}}{\text{N}}}-$

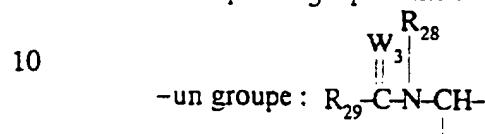
35

dans lesquels :

- Ar<sub>2</sub> est tel que défini ci-dessus ;
- r est deux ou trois ;
- Am<sub>1</sub> est tel que défini ci-dessus ;
- 5 - iii - soit un groupe B<sub>3</sub> de formule :



dans laquelle J<sub>3</sub> représente :



dans lequel :

- W<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un groupe NR<sub>30</sub> dans lequel R<sub>30</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;
- 15 - R<sub>28</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle dans lequel un atome de carbone vinylique n'est pas lié à l'atome d'azote ; un 2-hydroxyéthyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un nitro, un amino, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un hétéroaryle à 6 chaînons contenant un ou deux atomes d'azote en tant qu'hétéroatome, ledit hétéroaryle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un nitro, un amino, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 20 - R<sub>29</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy et/ou par un, deux ou trois atomes de fluor ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy (seulement lorsque W<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène) ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyloxy (seulement lorsque W<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène) ; un groupe -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub> contenant de zéro à sept atomes de carbones ; R<sub>29</sub> étant autre qu'un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle non substitué, lorsque à la fois W<sub>3</sub> représente un oxygène et R<sub>28</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle ; un pyrimidyle ;
- 25
- 30
- 35 - ou bien R<sub>28</sub> et R<sub>29</sub> ensemble constituent un groupe hydrocarboné divalent L<sub>2</sub> dans lequel la position 1 est liée à l'atome de carbone portant le substituant W<sub>3</sub>, le groupe

hydrocarboné divalent  $L_2$  étant choisi parmi : un triméthylène, un cis-propénylène, un tétraméthylène, un cis-buténylène, un cis,cis-butadiénylène, un pentaméthylène ou un cis-penténylène, ledit groupe hydrocarboné divalent  $L_2$  étant non substitué ou substitué par un ou deux méthyles ;

- 5 -  $R_{31}$  et  $R_{32}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène, un  $(C_1-C_5)$ alkyle ou un  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle ; ou bien  $R_{31}$  et  $R_{32}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;

- 10 - iv - soit un groupe  $B_4$  de formule :



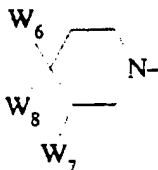
dans laquelle :

- 15 -  $W_4$  représente un  $(C_1-C_8)$ alkyle ou un  $(C_3-C_8)$ cycloalkyle, lesdits groupes alkyle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi : un atome d'halogène ; un  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle ; un cyano ; un nitro ; un hydroxy ; un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ; un formyloxy ; un  $(C_1-C_4)$ alkylcarbonyloxy ; un arylcarbonyle ; un hétéroarylcarbonyle ; un oxo ; un imino non substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un  $(C_1-C_6)$ alkyle, un  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle, un formyle, un  $(C_1-C_4)$ alkylcarbonyle ou un arylcarbonyle ; un hydroxyimino non substitué ou substitué sur l'atome d'oxygène par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ou un phényle ;
- 20 un groupe  $-NR_{33}R_{34}$  contenant de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe  $-NR_{35}R_{36}$  ; un groupe  $-C(=NR_{37})NR_{38}R_{39}$  dans lequel le groupe  $-NR_{38}R_{39}$  contient de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe  $-CON(OR_{40})R_{41}$  ; lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 25 -  $R_{33}$  et  $R_{34}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène, un  $(C_1-C_5)$ alkyle ou un  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle ; ou bien  $R_{33}$  et  $R_{34}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- 30 -  $R_{35}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_{36}$  représente un formyle ; un  $(C_1-C_4)$ alkylcarbonyle ; un arylcarbonyle ; un hétéroarylcarbonyle ; un groupe  $-C(=W_5)NR_{38}R_{39}$  dans lequel le groupe  $-NR_{38}R_{39}$  contient de zéro à sept atomes de carbone ;
- 35 -  $W_5$  représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un groupe  $NR_{37}$  ; un groupe  $CHR_{42}$  ;

- R<sub>37</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ou bien R<sub>37</sub> ensemble avec R<sub>39</sub> constituent un groupe éthylène ou un groupe triméthylène ;
- R<sub>38</sub> et R<sub>39</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle ou un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ; ou bien R<sub>38</sub> et R<sub>39</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ou bien R<sub>38</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>39</sub> ensemble avec R<sub>37</sub> constituent un groupe éthylène ou un groupe triméthylène ;
- R<sub>40</sub> et R<sub>41</sub> représentent chacun indépendamment un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;
- R<sub>42</sub> représente un cyano ; un nitro ; un groupe SO<sub>2</sub>R<sub>43</sub> ;
- R<sub>43</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un phényle ;

et lorsque W<sub>4</sub> représente un groupe cyclique ou lorsqu'un substituant de W<sub>4</sub> est un groupe cyclique ou contient un groupe cyclique lesdits groupes cycliques peuvent de plus être substitués sur un atome de carbone par un ou plusieurs (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyles ; et lorsque un substituant de W<sub>4</sub> contient un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle, lesdits groupes aryles ou hétéroaryles peuvent de plus être substitués une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un cyano, un trifluorométhyle, un nitro, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- v - soit un groupe B<sub>5</sub> de formule :



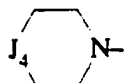
dans laquelle :

- W<sub>6</sub> et W<sub>7</sub> représentent chacun un hydrogène ; ou bien W<sub>6</sub> représente un hydrogène et W<sub>7</sub> représente un hydroxy ;
- W<sub>8</sub> représente un aryle ou un hétéroaryle non substitués ou substitués par un aryle, un arylcarbonyle, un hétéroaryle ou un hétéroarylcarbonyle, lesdits groupes aryles ou hétéroaryles peuvent de plus être substitués une ou plusieurs fois sur la partie aromatique ou hétéroaromatique et sur un atome de carbone par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un cyano ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy ; un formyloxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyloxy ; un groupe -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub> contenant de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub> ; un groupe -C(=NR<sub>37</sub>)NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub> dans lequel le groupe -NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>

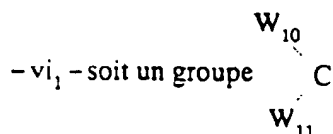
- contient de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe  $-\text{COOR}_{44}$  ; un groupe  $-\text{CONR}_{45}\text{R}_{46}$  dans lequel le groupe  $\text{NR}_{45}\text{R}_{46}$  contient de zéro à sept atomes de carbone ; un mercapto ; un groupe  $-\text{S}(\text{O})_s\text{R}_{47}$  ; un  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ alkyle ; un formyle ; un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylcarbonyle ; lesdits substituants étant identiques ou différents ; lorsque
- 5  $\text{W}_6$  et  $\text{W}_7$  représentent chacun un hydrogène,  $\text{W}_8$  est différent d'un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy, un trifluorométhyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; d'un pyridyle ; d'un thiényle ; d'un pyrimidyle ; d'un imidazolyle non substitué ou substitué par un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;
- 10 - ou bien  $\text{W}_7$  représente un hydrogène et  $\text{W}_6$  et  $\text{W}_8$  ensemble avec un diradical  $\text{W}_9$  et l'atome de carbone de la pipéridine auquel ils sont liés constituent un cycle spirannique dans lequel  $\text{W}_8$  représente un phényle qui est substitué en position *ortho* par un diradical  $\text{W}_9$  lui-même relié à  $\text{W}_6$ , ledit phényle étant non substitué ou
- 15 substitué par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alcoxy, un hydroxy, un  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkylthio, un  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkylsulfinyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkylsulfonyle ; le diradical  $\text{W}_9$  représente un méthylène, un carbonyle ou un sulfonyle ; et  $\text{W}_6$  représente un atome d'oxygène ou un groupe  $-\text{NR}_{48}-$  dans lequel  $\text{R}_{48}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkyle ;
- 20 -  $\text{R}_{33}$ ,  $\text{R}_{34}$ ,  $\text{R}_{35}$ ,  $\text{R}_{36}$ ,  $\text{R}_{37}$ ,  $\text{R}_{38}$  et  $\text{R}_{39}$  sont tels que définis ci-dessus pour le groupe  $\text{B}_4$  ;
- $\text{R}_{44}$  représente un hydrogène ; un  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ alkyle ; un aryle ; un hétéroaryle ; un arylméthyle ; un hétéroarylméthyle ;
- 25 -  $\text{R}_{45}$  et  $\text{R}_{46}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ alkyle ou un  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cycloalkyle ; ou bien  $\text{R}_{45}$  et  $\text{R}_{46}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;
- $s$  est zéro, un ou deux ;
- 30 -  $\text{R}_{47}$  représente un  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyle ; un  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cycloalkyle ; un aryle ; un hétéroaryle ;
- et lorsque  $\text{W}_8$  ou un substituant de  $\text{W}_8$  contient un groupe cyclique, ledit groupe cyclique peut de plus être substitué par un ou plusieurs méthyles ; et lorsque un groupe hétéroaryle, constitutif de  $\text{W}_8$  ou d'un substituant de  $\text{W}_8$ , contient un atome d'azote en
- 35 tant qu'hétéroatome, ledit atome d'azote peut de plus être substitué par un  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ alkyle ; et lorsque  $\text{W}_8$  ou un substituant de  $\text{W}_8$  contient un groupe  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ alkyle,

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy, formyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle, lesdits groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy, formyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle peuvent de plus être substitués par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy ou par un ou plusieurs atomes d'halogène, à la condition qu'un atome de carbone lié à un atome d'azote ou à un atome d'oxygène ne soit pas substitué par un hydroxyle ou un groupe alcoxy et à la condition qu'un atome de carbone en α d'un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle ne soit pas substitué par un atome de chlore, de brome ou d'iode ;

- vi - soit un groupe B<sub>6</sub> de formule :



dans laquelle J<sub>4</sub> représente :

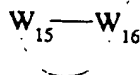


dans lequel :

- W<sub>10</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- un benzyle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un naphtyle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényl ; un pyrimidyle ; un imidazolyle ;
- W<sub>11</sub> représente un groupe -CONHR<sub>49</sub> ;
- R<sub>49</sub> représente un groupe CH<sub>3</sub>-CHOH-CH-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-OCO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- un groupe -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ;

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi parmi : un hydroxy, un cyano, un halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe  $-S(O)_k-$  ; un groupe  $(C_1-C_3)\text{alkylène}-S(O)_k-$  ; un groupe  $-S(O)_k-(C_1-C_2)\text{alkylène}$  ; un groupe  $-S(O)_k-NH-$  ; un groupe  $-S(O)_j-NR_{52}-$  ; un groupe  $-S(O)_j-NR_{52}-(C_1-C_2)\text{alkylène}$  ; un groupe  $-CONR_{52}-$  ; un groupe  $-CONR_{52}-(C_1-C_2)\text{alkylène}$  ; un groupe  $-COO-$  ; un groupe  $-COO-(C_1-C_2)\text{alkylène}$  ;
- 5 -  $W_{13}$  représente un groupe  $-NR_{53}-$  ; un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un sulfinyle ; un sulfonyle ; à la condition que lorsque  $W_{12}$  représente une liaison directe et lorsque  $W_{14}$  représente un  $(C_1-C_3)\text{alkylène}$ ,  $W_{13}$  soit un groupe  $-NR_{53}-$  ;
- 10 -  $W_{14}$  représente une liaison directe ; un  $(C_1-C_3)\text{alkylène}$  non substitué ou substitué par un oxo, un groupe  $OR_{52}$ , un halogène, un trifluorométhyle, un phényle lui-même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi parmi : un groupe  $OR_{52}$ , un halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe  $-S(O)_k-$  ;
- 15 un groupe  $(C_1-C_3)\text{alkylène}-S(O)_k-$  ; un groupe  $-S(O)_k-(C_1-C_2)\text{alkylène}$  ; un groupe  $-NHS(O)_j-$  ; un groupe  $-NH-(C_1-C_2)\text{alkylène}-S(O)_j-$  ; un groupe  $-S(O)_j-NR_{52}-$  ; un groupe  $-S(O)_j-NR_{52}-(C_1-C_2)\text{alkylène}$  ; un groupe  $-NHCO-(C_1-C_2)\text{alkylène}$  ; un groupe  $-NR_{52}-CO-$  ; un groupe  $-NR_{52}-(C_1-C_2)\text{alkylène}-CO-$  ; un groupe  $-OCO-$  ; un groupe  $(C_1-C_2)\text{alkylène}-OCO-$  ;
- 20 -  $W_{15}-W_{16}$  constituent ensemble deux atomes adjacents d'un radical cyclique de formule :



- 25 ledit radical cyclique étant un phényle, un naphthyle ou un groupe hétéroaryle choisi parmi : un benzimidazolyle, un benzofuranyle, un benzoxazolyle, un furanyle, un imidazolyle, un indolyle, un isoxazolyle, un isothiazolyle, un oxadiazolyle, un oxazolyle, un pyrazinyle, un pyrazolyle, un pyridyle, un pyrimidyle, un pyrrolyle, un quinolyle, un tétrazolyle, un thiadiazolyle, un thiazolyle, un thiényle, un triazolyle ; et
- 30 ledit radical cyclique phényle, naphthyle ou hétéroaryle étant non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par  $R_{54}$  ;
- $k$  est zéro, un ou deux ;
- $j$  est un ou deux ;
- 35 -  $R_{52}$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_6)\text{alkyle}$  non substitué ou substitué une ou deux fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un phényle lui-même non



- substitué ou substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, un cyano, un halogène, un trifluorométhyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un phényle, un pyridyle ou un thiophène, ledit phényle, pyridyle ou thiophène étant non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyloxy ;
- 5 - R<sub>53</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un groupe -OR<sub>52</sub>, un oxo, un groupe -NHCOR<sub>52</sub>, un groupe -NR<sub>55</sub>R<sub>56</sub>, un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un phényle lui-même non substitué ou substitué par un hydroxy, un cyano, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe -S(O)R<sub>57</sub> ; un groupe -CO<sub>2</sub>R<sub>57</sub> ; un groupe -SO<sub>2</sub>R<sub>57</sub> ; un groupe -COR<sub>57</sub> ; un groupe -CONR<sub>56</sub>R<sub>57</sub> ;
- 10 - R<sub>54</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un hydrogène ou un hydroxy ; un oxo ; un groupe -OR<sub>52</sub> ; un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un cyano ; un groupe -NR<sub>55</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -NR<sub>55</sub>COR<sub>56</sub> ; un groupe -NR<sub>55</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -NHS(O)<sub>j</sub>R<sub>52</sub> ; un groupe -NR<sub>55</sub>S(O)<sub>j</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -CONR<sub>55</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -COR<sub>52</sub> ; un groupe -CO<sub>2</sub>R<sub>52</sub> ; un groupe -S(O)<sub>j</sub>R<sub>52</sub> ; un groupe hétéroaryle, ledit hétéroaryle étant choisi parmi : un benzimidazolyle, un benzofuranyle, un benzoxazolyle, un furanyle, un imidazolyle, un indolyle, un isoxazolyle, un isothiazolyle, un oxadiazolyle, un oxazolyle, un pyrazinyle, un pyrazolyle, un pyridyle, un pyrimidinyle, un pyrrolyle, un quinolyle, un tétrazolyle, un thiadiazolyle, un thiazolyle, un thiényle, un triazolyle, et ledit hétéroaryle étant non substitué ou substitué une ou deux fois par R<sub>58</sub> ;
- 15 - R<sub>55</sub> représente R<sub>52</sub> ;
- 20 - R<sub>56</sub> représente R<sub>52</sub> ;
- 25 - ou bien R<sub>55</sub> et R<sub>56</sub> ensemble avec les atomes auxquels ils sont liés constituent un hétérocycle, monocyclique, saturé, de cinq, six ou sept chaînons et contenant un ou deux hétéroatomes, lesdits hétéroatomes étant choisis indépendamment parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène ou un atome de soufre ; ledit hétérocycle étant non substitué ou substitué une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle ;
- 30 - R<sub>57</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un groupe -OR<sub>52</sub>, un groupe -NR<sub>55</sub>R<sub>56</sub>, un groupe -NR<sub>55</sub>COR<sub>56</sub>, un atome d'halogène, un
- 35

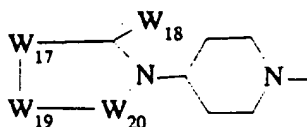
trifluorométhyle ou un phényle lui-même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi parmi un hydroxy, un oxo, un cyano, un groupe -NHR<sub>52</sub>, un groupe -NR<sub>55</sub>R<sub>56</sub>, un groupe -NR<sub>55</sub>COR<sub>56</sub>, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;

- 5 - R<sub>58</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un hydrogène ou un hydroxy ; un oxo ; un groupe -OR<sub>52</sub> ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un cyano ; un groupe -NR<sub>55</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -NR<sub>55</sub>COR<sub>56</sub> ; un groupe -NR<sub>55</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -NHS(O)<sub>j</sub>R<sub>52</sub> ; un groupe -NR<sub>55</sub>S(O)<sub>j</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -CONR<sub>55</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -COR<sub>52</sub> ; un groupe -CO<sub>2</sub>R<sub>52</sub> ; un groupe -S(O)<sub>j</sub>R<sub>52</sub> ; un phényle ;

10 et le groupe B<sub>7</sub> étant autre que le groupe B<sub>5</sub> lorsque W<sub>7</sub> représente un hydrogène et W<sub>6</sub> et W<sub>8</sub> ensemble avec un diradical W<sub>9</sub> et l'atome de carbone de la pipéridine auquel ils sont liés constituent un cycle spirannique ;

- viii - soit un groupe B<sub>8</sub> de formule :

15



20

dans laquelle :

- W<sub>17</sub> représente une liaison directe ; une double liaison ; un radical hydrocarboné divalent ;
- W<sub>18</sub> représente un radical qui est relié à l'atome de carbone de l'hétérocycle soit par une liaison simple lorsque W<sub>17</sub> représente une double liaison, soit par une double liaison dans les autres cas ;
- 25 - W<sub>19</sub> représente un hétéroatome non substitué ou éventuellement substitué ;
- W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné dans lequel la position 1 est relié à W<sub>19</sub> ; et,
- les valeurs de W<sub>17</sub>, W<sub>18</sub>, W<sub>19</sub> et W<sub>20</sub> sont choisies parmi :

30

(a) W<sub>17</sub> représente une liaison directe ; W<sub>18</sub> représente un groupe oxo ou thioxo ; W<sub>19</sub> représente un groupe oxy, thio ou NR<sub>59</sub> ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>3</sub> ; ou bien,

(b) W<sub>17</sub> représente une liaison directe ; W<sub>18</sub> représente un groupe NR<sub>60</sub> ; W<sub>19</sub> représente un groupe NR<sub>61</sub> ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>3</sub> ; ou bien,

35

(c) W<sub>17</sub> représente une double liaison ; W<sub>18</sub> représente un groupe OR<sub>61</sub>, SR<sub>61</sub> ou NR<sub>62</sub>R<sub>63</sub> ; W<sub>19</sub> représente un atome d'azote ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>3</sub> ; ou bien,

(d) W<sub>17</sub> représente un méthylène non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ; W<sub>18</sub> représente un groupe oxo, thioxo ou NR<sub>64</sub> ; W<sub>19</sub> représente un groupe oxy, thio, sulfinyle, sulfonyl ou NR<sub>61</sub> ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>4</sub> ; ou bien,

(e) W<sub>17</sub> représente une liaison directe ; W<sub>18</sub> représente un groupe oxo, thioxo ou NR<sub>64</sub> ; W<sub>19</sub> représente un atome d'azote ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>5</sub> ; ou bien

(f) W<sub>17</sub> représente un groupe méthine non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ; W<sub>18</sub> représente un groupe oxo, thioxo ou NR<sub>64</sub> ; W<sub>19</sub> représente un atome d'azote ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>6</sub> ; ou bien

(g) W<sub>17</sub> représente un groupe cis-vinylène non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ; W<sub>18</sub> représente un groupe oxo, thioxo ou NR<sub>64</sub> ; W<sub>19</sub> représente un atome d'azote ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>7</sub> ;

- R<sub>59</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ; un groupe -CH<sub>2</sub>COOR<sub>65</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>CONR<sub>66</sub>R<sub>67</sub> ;

- R<sub>60</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ; un cyano, un nitro ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylsulfonyl ;

- R<sub>61</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;

- R<sub>62</sub> et R<sub>63</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;

- ou bien R<sub>62</sub> et R<sub>63</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- R<sub>64</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;

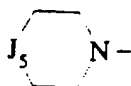
- R<sub>65</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;

- R<sub>66</sub> et R<sub>67</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ; un phényle ou un benzyle ;

- L<sub>3</sub> représente un éthylène, un cis-vinylène, un triméthylène ou un tétraméthylène, ledit radical hydrocarboné L<sub>3</sub> étant non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ;

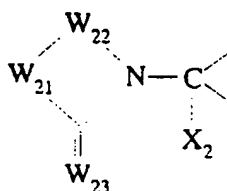
- L<sub>4</sub> représente un éthylène ou un triméthylène, ledit radical hydrocarboné L<sub>4</sub> étant non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ;

- L<sub>5</sub> représente un prop-2-en-1-yliden-3-yle non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ;
- L<sub>6</sub> représente un cis-vinylène non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ;
- L<sub>7</sub> représente un méthine non substitué ou substitué par un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;
- ix - soit un groupe B<sub>9</sub> de formule :



dans laquelle J<sub>5</sub> représente :

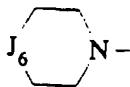
- un groupe



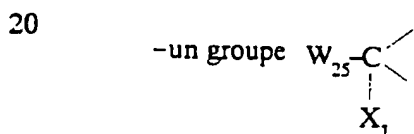
dans lequel :

- X<sub>2</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; un groupe -CH<sub>2</sub>-OR<sub>68</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>-SR<sub>68</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>-S(O)R<sub>69</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>69</sub> ; un groupe -COOR<sub>68</sub> ; un groupe -C(=W<sub>24</sub>)NR<sub>70</sub>R<sub>71</sub> ; un groupe -C(R<sub>68</sub>)(OR<sub>72</sub>)(OR<sub>73</sub>) ; un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>68</sub>C(=W<sub>24</sub>)R<sub>74</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>-NR<sub>68</sub>COOR<sub>74</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>68</sub>C(=W<sub>24</sub>)NR<sub>70</sub>R<sub>71</sub> ;
- W<sub>21</sub> représente une liaison directe et W<sub>22</sub> représente un radical hydrocarboné dans lequel la position 1 est reliée à W<sub>21</sub>, le radical hydrocarboné W<sub>22</sub> étant choisi parmi : un triméthylène, un tétraméthylène, un cis-1-buténylène ou un cis.cis-butadiénylène ;
- ou bien W<sub>21</sub> représente un groupe NR<sub>75</sub> et W<sub>22</sub> représente un radical hydrocarboné choisi parmi : un éthylène, un triméthylène ou un cis-vinylène ;
- ou bien W<sub>21</sub> représente un atome d'azote et W<sub>22</sub> représente un radical cis.cis-prop-2-en-1-yliden-3-yle dans lequel la position 1 est relié à W<sub>21</sub> ;
- W<sub>23</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- W<sub>24</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- R<sub>68</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- R<sub>69</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- R<sub>70</sub> et R<sub>71</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy ; un ω-HO-(C<sub>1</sub>-

- $C_6$ )alkyle ; un  $\omega$ -( $C_1$ - $C_3$ )alcoxy-( $C_1$ - $C_6$ )alkyle ; un  $\omega$ -phényl-( $C_1$ - $C_6$ )alkyle ;  
 un  $\omega$ - $R_{76}OOC$ -( $C_1$ - $C_6$ )alkyle ; un  $\omega$ - $R_{77}R_{78}NCO$ -( $C_1$ - $C_6$ )alkyle ;  
 - ou bien  $R_{70}$  et  $R_{71}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un  
 hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la  
 thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en  
 position 4 par un groupe méthyle ou un groupe éthyle ;  
 -  $R_{72}$  et  $R_{73}$  représentent chacun indépendamment un ( $C_1$ - $C_3$ )alkyle ;  
 - ou bien  $R_{72}$  et  $R_{73}$  ensemble constituent un radical hydrocarboné divalent choisi  
 parmi : un éthylène ou un triméthylène ;  
 -  $R_{74}$  représente un hydrogène ou un ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle ;  
 -  $R_{75}$  représente un hydrogène ou un ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle ;  
 -  $R_{76}$  représente un hydrogène ou un ( $C_1$ - $C_3$ )alkyle ;  
 -  $R_{77}$  et  $R_{78}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un ( $C_1$ -  
 $C_3$ )alkyle ;  
 - x - soit un groupe  $B_{10}$  de formule :



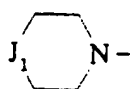
dans laquelle  $J_6$  représente :



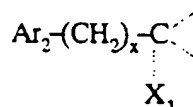
dans lequel :

- $X_1$  est tel que défini ci-dessus pour le groupe  $B_1$  et  $X_1$  étant autre que l'hydrogène  
 lorsque  $W_{25}$  représente un ( $C_1$ - $C_7$ )alkyle ou un ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyle ;  
 -  $W_{25}$  représente un ( $C_1$ - $C_7$ )alkyle ou un ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyle ;  $W_{25}$  peut de plus  
 représenter un groupe  $-NR_{79}R_{80}$  lorsque  $X_1$  représente un hydrogène, un cyano,  
 un carboxy, un ( $C_1$ - $C_7$ )alcoxycarbonyle ou un groupe  $-CONR_{19}R_{20}$  ;  
 -  $R_{79}$  et  $R_{80}$  représentent chacun indépendamment un ( $C_1$ - $C_7$ )alkyle ;  
 - ou bien  $R_{79}$  et  $R_{80}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un  
 hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la  
 thiomorpholine ou la perhydroazépine ;  
 à la condition que :  
 1/ lorsque à la fois :  
 -  $R_2$  représente un groupe méthyle ou bien  $R_1$  et  $R_2$  ensemble constituent un groupe  
 $-(CH_2)_3-$  ;

- Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
- T représente un groupe -CH<sub>2</sub>- ; un groupe -CO- ; un groupe -COO- ; un groupe -CONR<sub>3</sub> ;
- A représente une liaison directe ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- dans lequel t est un, deux ou trois ; un groupe vinylène ;
- ou bien -T-A- représente le groupe -SO<sub>2</sub>- ;
- Z représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un nitro ;
- B représente un groupe B<sub>1</sub> de formule :



dans laquelle J<sub>1</sub> représente un groupe :



dans lequel :

- x est zéro ;
- Ar<sub>2</sub> représente un pyrid-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un halogène, un méthyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;
- X<sub>1</sub> soit différent d'un groupe choisi parmi :  
formyle ;  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylcarbonyle ;  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub> dans lequel m est zéro ou un et R<sub>4</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCOR<sub>5</sub> dans lequel m est zéro ou un et R<sub>5</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel m est un ;  
-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> dans lequel R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>9</sub> pouvant de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lequel p est un et R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>11</sub> pouvant de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;

5  $-\text{NR}_{12}\text{COR}_{13}$  dans lequel  $\text{R}_{12}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle et  $\text{R}_{13}$  représente un hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; ou bien  $\text{R}_{12}$  et  $\text{R}_{13}$  ensemble représentent un groupe  $-(\text{CH}_2)_u-$  dans lequel  $u$  est trois ou quatre ;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{W}_1)\text{R}_{16}$  dans lequel  $p$  est un,  $\text{W}_1$  représente un atome d'oxygène,  $\text{R}_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle et  $\text{R}_{16}$  représente un hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;

10  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{14}\text{COOR}_{17}$  dans lequel  $m$  est zéro ou un,  $\text{R}_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle et  $\text{R}_{17}$  représente un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle ou un phényle ;

15  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{14}\text{SO}_2\text{R}_{18}$  dans lequel  $m$  est zéro ou un,  $\text{R}_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle et  $\text{R}_{18}$  représente un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle, un amino libre ou substitué par un ou deux  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyles, ou un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alcoxy, un carboxy, un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alcoxycarbonyl, un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

20  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$  dans lequel  $m$  est zéro ou un,  $\text{W}_1$  représente un atome d'oxygène,  $\text{R}_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle et  $\text{R}_{19}$  et  $\text{R}_{20}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle ;  $\text{R}_{20}$  pouvant de plus représenter un  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cycloalkyle, un  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cycloalkylméthyle, un hydroxy, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un benzyle ou un phényle ; ou bien  $\text{R}_{19}$  et  $\text{R}_{20}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;

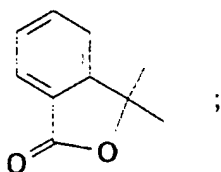
25  $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_{21}$  dans lequel  $n$  est zéro et  $\text{R}_{21}$  représente un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle ;

30  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$  dans lequel  $n$  est zéro,  $\text{W}_1$  représente un atome d'oxygène et  $\text{R}_{19}$  et  $\text{R}_{20}$  sont tels que définis ci-dessus ;

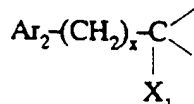
$-\text{CN}$  ;

ou bien  $\text{X}_1$  ne constitue pas une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;

35 ou bien  $\text{Ar}_2$  et  $\text{X}_1$  ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés soient différents d'un groupe de formule :



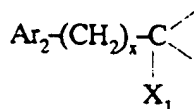
- 5 2/ lorsque  $R_1$  est l'hydrogène,  $R_2$  est le groupe méthyle,  $Ar_1$  est le groupe 3,4-dichlorophényle, T-A-Z est le groupe thényle, B est le groupe  $B_1$  dans lequel  $J_1$  est le groupe :



10

dans lequel x est un,  $Ar_2$  est le groupe phényle,  $X_1$  soit différent de l'hydrogène ;

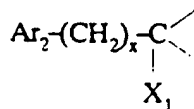
- 3/ lorsque  $R_1$  est l'hydrogène,  $R_2$  est le groupe méthyle,  $Ar_1$  est le groupe 3,4-dichlorophényle, T-A-Z est le groupe 2,4-dichlorobenzoyl, B est le groupe  $B_1$  dans lequel  $J_1$  est le groupe :



15

dans lequel x est un,  $Ar_2$  est le groupe phényle,  $X_1$  soit différent de l'hydrogène ;

- 4/ lorsque  $R_1$  et  $R_2$  ensemble constituent un groupe  $-(CH_2)_3-$ ,  $Ar_1$  est le groupe 3,4-dichlorophényle, T-A-Z est le groupe 2-(3-méthoxyphényl)acétyle, B est le groupe  $B_1$  dans lequel  $J_1$  est le groupe :



20

25

dans lequel x est un,  $Ar_2$  est phényle,  $X_1$  soit différent de l'hydrogène ;  
ainsi que leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

Les composés de formule (I) selon l'invention comprennent aussi bien les isomères optiquement purs que les racémiques.

30

On peut former des sels des composés de formule (I). Ces sels comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou camphosulfonique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate.

35



le naphthalène-2 sulfonate, le glycolate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le benzènesulfonate, le paratoluènesulfonate.

Plus particulièrement, le radical Z peut être un groupe phényle, qui peut être non substitué ou éventuellement contenir un ou plusieurs substituants.

Lorsque Z est un groupe phényle, celui-ci peut être mono substitué ou disubstitué notamment en position 2,4 mais aussi par exemple en position 2,3 ou 4,5 ou 3,4 ou 3,5 ; il peut aussi être trisubstitué, notamment en position 2,4,6 mais aussi par exemple en 2,3,4 ou 2,3,5 ou 2,4,5 ou 3,4,5 ; tétrasubstitué, par exemple en 2,3,4,5 ; ou pentasubstitué.

Le radical Z peut également représenter un groupe aromatique bicyclique tel que le 1- ou 2-naphtyle ; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-indényle, dont une ou plusieurs liaisons peuvent être hydrogénées, lesdits groupes pouvant être non substitués ou contenir éventuellement un ou plusieurs substituants tels que : le groupe alkyle, phényle, cyano, hydroxyalkyle, hydroxy, oxo, alkylcarbonylamino et alcoxycarbonyl, thioalkyle, halogène, alcoxy, trifluorométhyle, dans lesquels les alkyles sont en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Le radical Z peut être aussi un groupe Z\* choisi parmi pyridyle, thiadiazolyle, indolyle, indazolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, benzotriazolyle, benzofurannyle, benzothiényne, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzoxazinyle, benzodioxinyle, isoxazolyle, benzopyrannyle, thiazolyle, thiényne, furyle, pyrannyle, chroményne, isobenzofurannyle, pyrrolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, indolizinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, acridinyle, isothiazolyle, isochromannyle, chromannyle, dont une ou plusieurs doubles liaisons peuvent être hydrogénées, lesdits groupes pouvant être non substitués ou contenir éventuellement un ou plusieurs substituants tels que : le groupe alkyle, phényle, cyano, hydroxyalkyle, hydroxy, alkylcarbonylamino, alcoxycarbonyl, thioalkyle dans lesquels les alkyles et les alcoxy sont en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Dans la présente description les groupes alkyle ou alcoxy sont droits ou ramifiés ; par atome d'halogène on entend un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.

Dans la présente description, lorsque B représente un groupe B<sub>4</sub> ou B<sub>5</sub>, par aryle on entend un radical phényle ou un radical carbocyclique, bicyclique, *ortho*-condensé, en C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> et dans lequel au moins un des noyaux du cycle est aromatique ; par hétéroaryle on entend soit un hétérocycle aromatique monocyclique de cinq ou six chaînons contenant de un à quatre hétéroatomes, lesdits hétéroatomes étant choisis parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, et ledit hétérocycle étant lié par un

atome de carbone du cycle ou soit un hétérocycle aromatique bicyclique *ortho*-condensé de huit à dix chaînons contenant de un à quatre hétéroatomes tels que définis ci-dessus.

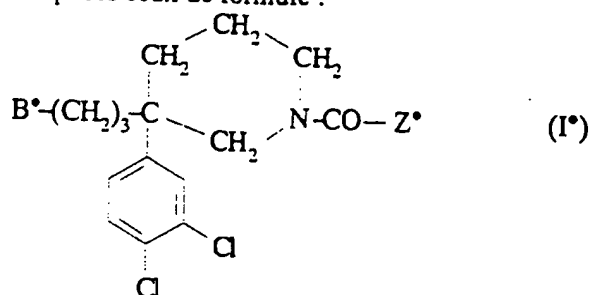
Dans les substituants du groupe Z = phényle, par (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle on entend par exemple un méthyle, un éthyle, un n-propyle, un isopropyle, un n-butyle, un isobutyle, un *sec*-butyle, un *tert*-butyle, un pentyle ou n-pentyle, un hexyle ou n-hexyle, un heptyle ou un n-heptyle, un octyle ou n-octyle, un nonyle ou n-nonyle, un décyle ou un n-décyle; par (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un méthyle on entend par exemple un cyclopropyle, un cyclobutyle, un cyclopentyle, un 1-, 2- ou 3-méthylcyclopentyle, un cyclohexyle, un 1-, 2-, 3- ou 4-méthylcyclohexyle, un cycloheptyle ou un cyclooctyle ; par (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy on entend par exemple un méthoxy, un éthoxy, un n-propoxy, un isopropoxy, un n-butoxy, un isobutoxy, un *sec*-butoxy, un *tert*-butoxy, un pentyloxy, un hexyloxy, un heptyloxy, un octyloxy, un nonyloxy ou un déciloxy ; par (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyloxy éventuellement substitué par un méthyle on entend par exemple un cyclopropyloxy, un cyclobutyloxy, un cyclopentyloxy, un 1-, 2- ou 3-méthylcyclopentyloxy, un cyclohexyloxy, un 1-, 2-, 3- ou 4-méthylcyclohexyloxy, un cycloheptyloxy ou un cyclooctyloxy ; par (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio on entend par exemple un méthylthio, un éthylthio, un n-propylthio, un isopropylthio, un n-butylthio, un isobutylthio, un *sec*-butylthio, un *tert*-butylthio, un pentylthio, un hexylthio, un heptylthio, un octylthio, un nonylthio ou un décylthio ; par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylcarbonyloxy on entend par exemple un acétyloxy, un propionyloxy, un butyryloxy, un valéryloxy, un caproyloxy, un heptanoyloxy ; par un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylcarbonylamino on entend par exemple un acétylamino, un propionylamino, un butyrylamino, un isobutyrylamino, un valérylamino, un caproylamino ou un heptanoylamino ; par (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyle on entend par exemple un méthoxycarbonyle, un éthoxycarbonyle, un n-propoxycarbonyle, un isopropoxycarbonyle, n-butoxycarbonyle, un isobutoxycarbonyle, un *sec*-butoxycarbonyle ou un *tert*-butoxycarbonyle ; par (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyloxycarbonyle on entend par exemple un cyclopropyloxycarbonyle, un cyclobutyloxycarbonyle, un cyclopentyloxycarbonyle, un cyclohexyloxycarbonyle ou un cycloheptyl oxycarbonyle.

Particulièrement, l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle :

- Z est Z\* tel que défini précédemment ;
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ;
- Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
- T représente un groupe -CO- ;

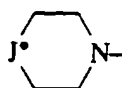
- A représente une liaison directe ;
  - B est tel que défini pour un composé de formule (I) ;
- et leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

Parmi ces composés ceux de formule :



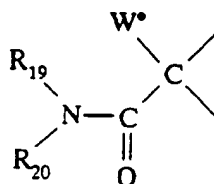
dans laquelle :

- $\text{Z}^*$  est tel que défini précédemment ;
- $\text{B}^*$  représente un groupe de formule :



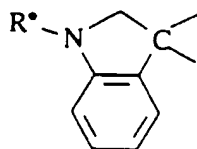
dans laquelle  $\text{J}^*$  représente :

- $\text{j}^*$  - soit un groupe de structure :



dans lequel :

- $\text{W}^*$  représente un phényle ou un benzyle et  $\text{R}_{19}$  et  $\text{R}_{20}$  sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;
- ou bien  $\text{W}^*$  représente un groupe  $-\text{NR}_{79}\text{R}_{80}$  dans lequel  $\text{R}_{79}$  et  $\text{R}_{80}$  sont tels que définis pour (I) et  $\text{R}_{19}$  et  $\text{R}_{20}$  représentent chacun l'hydrogène ;
- $\text{j}^{**}$  - soit un groupe de structure :

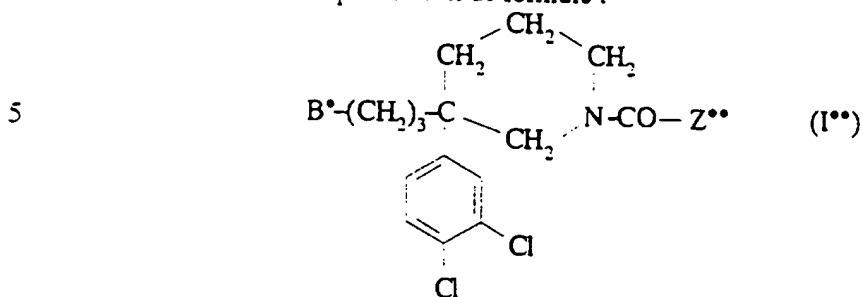


dans lequel :

- $\text{R}^*$  représente l'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe acétyle, un groupe méthoxycarbonyl, un groupe diméthylaminocarbonyl ou un groupe méthanesulfonyl ;

ainsi que leur sels, notamment pharmaceutiquement acceptables sont avantageux.

Parmi ces composés ceux de formule :



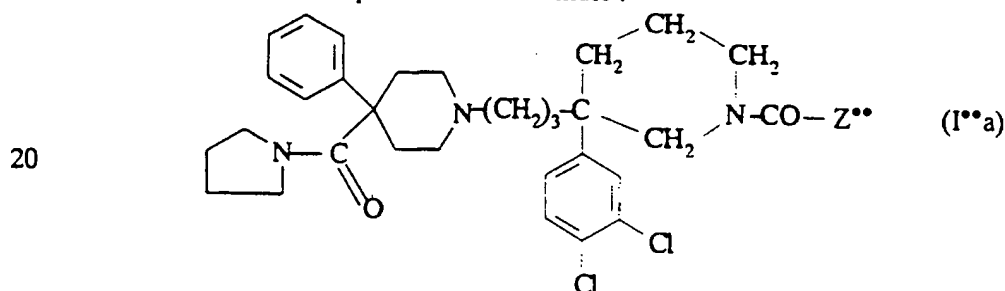
10 dans laquelle :

- $\text{B}^{\bullet}$  est tel que défini pour un composé de formule ( $\text{I}^{\bullet}$ ) ;
- $\text{Z}^{\bullet\bullet}$  représente un pyridyle, par exemple un 4-pyridyle, un 2-thiényle, un 3-thiényle, un 2-furyle ou un 3-furyle ;

ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont particulièrement

15

Parmi ces composés ceux de formule :



dans laquelle :

- 25
- $\text{Z}^{\bullet\bullet}$  est tel que défini pour un composé de formule ( $\text{I}^{\bullet\bullet}$ ) ;

ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables sont très intéressants.

De manière avantageuse, le radical Z représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, plus particulièrement un atome de chlore, de fluor ou d'iode, un trifluorométhyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un hydroxy, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy ; un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un hydroxy, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy ; un pyridyle ; un thiényle ; un indolyle ; un quinolyle ; un benzothiényl ; un imidazolyle.

Particulièrement, l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle :

- 35
- Z est  $\text{Z}'$  et représente :

- 5 . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un cyano ; un hydroxy ; un nitro ; un amino non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un benzylamino ; un carboxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyloxy non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un mercapto ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio ; un formyloxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylcarbonyloxy ; un formylamino ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylcarbonylamino ; un benzoylamino ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyl ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyloxycarbonyl ; un carbamoyl non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un uréido non substitué ou substitué une ou deux fois en position 3 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (pyrrolidin-1-yl)carbonylamino, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 10 . un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;
- 15 . un pyridyle ; un thiényl ; un indolyle ; un quinolyle ; un benzothiényl ; un imidazolyle ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

- 20 Le substituant Ar<sub>1</sub> est de préférence un groupe phényle avantageusement substitué par deux atomes de chlore, plus particulièrement dans les positions 3 et 4.

Selon la présente invention on préfère les composés dans lesquels à la fois :

- 25 - Z est Z' ;
- Ar<sub>1</sub> est un 3,4-dichlorophényle ;
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
- 30 - B, T et A sont tels que définis pour un composé de formule (I).

ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables.

- 35 Lorsque B représente un groupe B<sub>3</sub>, W<sub>3</sub> représente avantageusement un atome d'oxygène ou de soufre, R<sub>28</sub> est l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, de préférence cyclohexyle, un 2-alcén-1-yle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, de préférence allyle et R<sub>29</sub> est l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino, de préférence méthylamino, ou, uniquement lorsque R<sub>28</sub> est autre que l'hydrogène, R<sub>29</sub> est un di(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkylamino, de préférence diméthylamino, ou bien, R<sub>28</sub> et R<sub>29</sub>, représentent, ensemble, un groupe 1,3-propylène, 1,4-butylène ou cis,cis-1,4-butadiénylène. Par conséquent, les composés de formule (I) dans laquelle B représente B<sub>3</sub>, W<sub>3</sub>, R<sub>28</sub> et R<sub>29</sub> étant comme on vient de les définir, ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont des produits avantageux.

Les composés de cette sous-classe ayant la formule (I) dans laquelle à la fois :

- B représente un groupe B<sub>3</sub> dans lequel :
    - . soit W<sub>3</sub> est l'oxygène, R<sub>29</sub> est un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un trifluorométhyle et R<sub>28</sub> est un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, notamment un éthyle ; ou bien
    - 5 . soit W<sub>3</sub> est l'oxygène, R<sub>28</sub> est un allyle, un cyclohexyle et R<sub>29</sub> est un méthyle ; ou bien
    - . soit W<sub>3</sub> est l'oxygène, R<sub>28</sub> est un éthyle et R<sub>29</sub> est un méthylamino ou un diméthylamino ; ou bien
    - . soit W<sub>3</sub> est l'oxygène et R<sub>28</sub> et R<sub>29</sub> ensemble, forment un groupe 1,3-propylène, 1,4-butylène ou cis,cis-1,4-butadiényle ; ou bien
    - 10 . soit W<sub>3</sub> est le soufre et R<sub>28</sub> et R<sub>29</sub>, ensemble, forment un groupe 1,4-butylène ;
  - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
  - Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
  - Z = Z' ;
  - 15 - T et A sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) ;
- ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont particulièrement préférés.

Lorsque B représente un groupe B<sub>4</sub>, W<sub>4</sub> est avantageusement un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle substitué par un groupe hydroxy, oxo, hydroxyimino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxyimino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ou, en même temps, par un groupe oxo et un groupe hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ou un groupe -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>. Par conséquent, les composés de formule (I) dans laquelle B représente un groupe B<sub>4</sub>, W<sub>4</sub> étant un groupe alkyle substitué par un groupe hydroxy, oxo, hydroxyimino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxyimino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ou, en même temps, par un groupe oxo et un groupe hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ou un groupe -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>, ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont des produits avantageux.

Les composés de cette sous-classe ayant la formule (I) dans laquelle à la fois :

- B représente B<sub>4</sub> dans lequel : W<sub>4</sub> est 1-hydroxypropyle, 1-hydroxyéthyle, 1-hydroxybutyle, 2-hydroxybut-2-yle, 4-hydroxyhept-4-yle, 2-hydroxyéthyle, 1-hydroxyiminopropyle (sin- ou anti-), 1-méthoxyiminopropyle (sin- ou anti-), 2-acétoxyéthyle, 2-acétamidoéthyle, carboxy, éthoxycarbonyl ou pyrrolidin-1-ylcarbonyl ;
- 30 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
- Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
- 35 - Z = Z' ;

- T et A sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) ; ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont particulièrement préférés.

5 Lorsque B représente un groupe B<sub>5</sub>, W<sub>6</sub> est avantageusement un hydrogène, W<sub>7</sub> est un hydroxy et W<sub>8</sub> est un phényle non substitué ou substitué par un méthoxy, un hydroxy, un méthylthio ou un méthylsulfinyle ; ou bien W<sub>6</sub> et W<sub>7</sub> sont l'hydrogène et W<sub>8</sub> est un groupe pyridyle, pyrimidyle ou thiényle, substitué par un halogène, notamment le chlore ou le fluor, par un groupe cyano, trifluorométhyle, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy, notamment méthoxy ou éthoxy, formyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyloxy, 10 notamment acétoxy, amino, méthylamino, diméthylamino, acétamido, imidazolin-2-yle, carboxy, méthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, éthoxycarbonyle, carbamoyle, N,N-diméthylcarbamoyle, pyrrolidinocarbonyle, N-méthylcarbamoyle, méthylthio, méthylsulfinyle, méthylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, notamment méthyle, éthyle, propyle, butyle, isopropyle, 2-méthylpropyle, *tert*-butyle, formyle ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle, notamment acétyl ou propionyle ; un groupe indényle, naphthyle, 15 furyle, pyrrolyle, 1,3,4-oxadiazol-2-yle ou benz[d]isoxazol-3-yle non substitué ou substitué par un des substituants cités ci-dessus pour les groupes pyridyle, pyrimidyle ou thiényle ; un imidazol-2-yle substitué par un des substituants cités ci-dessus pour les groupes pyridyle, pyrimidyle ou thiényle, à l'exception d'un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ou un 20 groupe phényle substitué par un des substituants cités ci-dessus pour les groupes pyridyle, pyrimidyle ou thiényle, à l'exception des halogènes et des groupes hydroxy, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; ou bien W<sub>7</sub> est l'hydrogène et W<sub>6</sub> et W<sub>8</sub> ensemble avec un diradical W<sub>9</sub> et l'atome de carbone de la pipéridine auquel ils sont liés constituent un cycle spirannique dans lequel W<sub>8</sub> est un phényle qui est 25 substitué en position *ortho* par le diradical W<sub>9</sub> lui-même relié à W<sub>6</sub>, ledit phényle étant non substitué ou substitué par un méthoxy, un hydroxy, un méthylthio ou un méthylsulfinyle ; le diradical W<sub>9</sub> est un méthylène ou un carbonyl ; et W<sub>6</sub> est un groupe oxy. Par conséquent, les composés de formule (I) dans laquelle B représente B<sub>5</sub>, W<sub>6</sub>, W<sub>7</sub> et W<sub>8</sub> étant comme on vient de les définir, ainsi que leurs sels, 30 notamment pharmaceutiquement acceptables, sont des produits avantageux.

Les composés de cette sous-classe ayant la formule (I) dans laquelle à la fois :

- B représente un groupe B<sub>5</sub> dans lequel : W<sub>7</sub> est un hydroxy, W<sub>6</sub> est un hydrogène et W<sub>8</sub> est un phényle ; ou bien W<sub>6</sub> et W<sub>7</sub> sont hydrogène et W<sub>8</sub> est choisi parmi les 35 groupes : 5-méthyl-1,3,4-oxadiazol-2-yle, 4-éthoxycarbonylimidazol-2-yle, 2-fluoropyrid-3-yle, 2-méthylthiophényle, 4-méthylthiophényle, 2-méthylsulfinylphényle, 4-méthylsulfinylphényle ou 4-(N-méthylcarbamoyle) phényle ; ou bien

W<sub>7</sub> est l'hydrogène et W<sub>6</sub> et W<sub>8</sub> ensemble avec la pipéridine auquel ils sont liés constituent un groupe : spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-pipérid]-1'-yle ou un groupe 3-oxospiro[isobenzofuran-1(3H),4'-pipérid]-1'-yle.

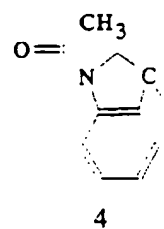
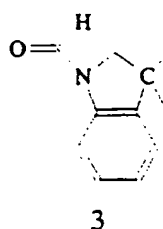
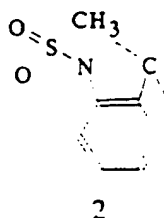
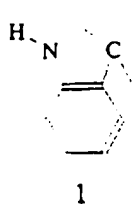
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
  - Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
  - Z = Z' ;
  - T et A sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) ;
- ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont particulièrement préférés.

Un autre groupe de composés préférés de l'invention est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Ar<sub>1</sub>, T, A et Z sont tels que définis précédemment pour (I) et B est le groupe B<sub>6</sub>.

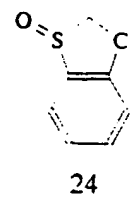
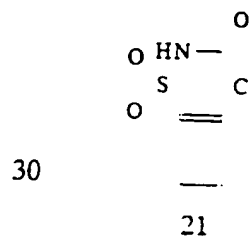
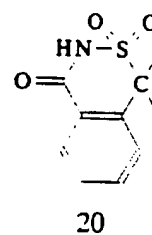
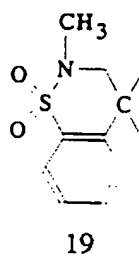
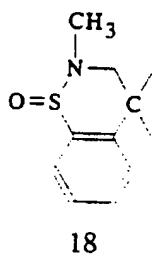
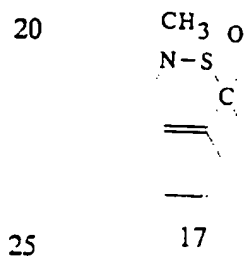
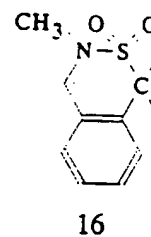
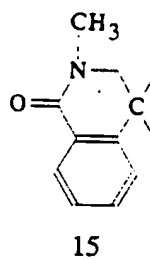
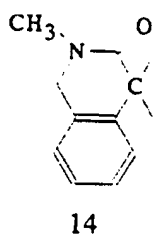
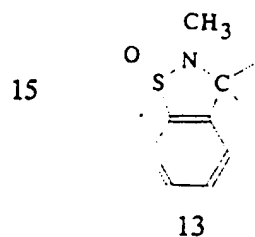
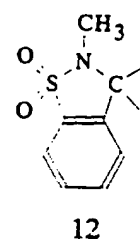
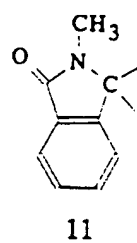
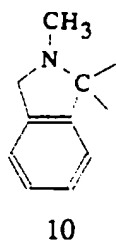
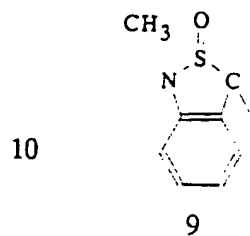
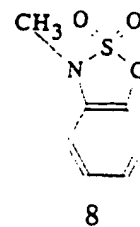
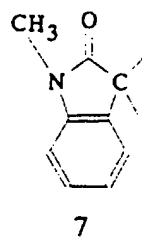
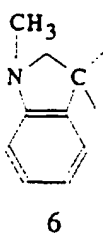
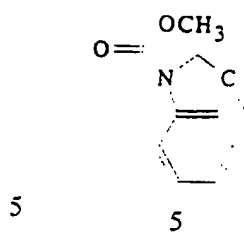
Les composés particulièrement préférés sont ceux de formule (I) dans laquelle à la fois :

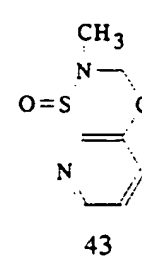
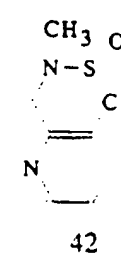
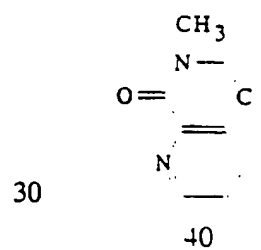
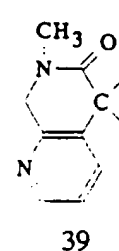
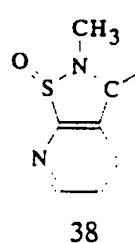
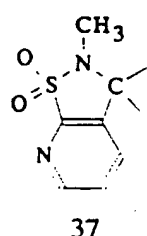
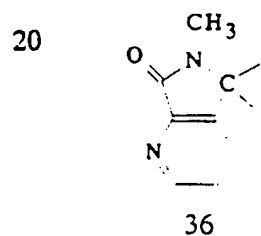
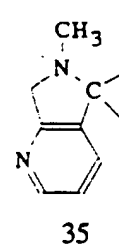
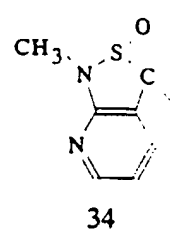
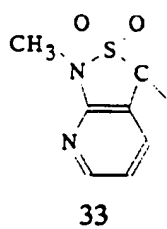
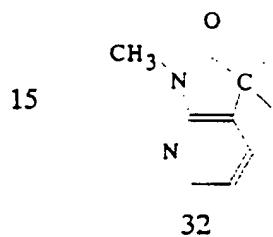
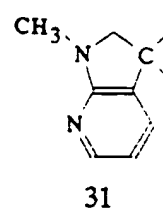
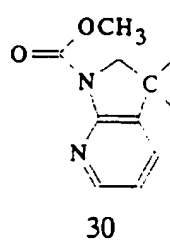
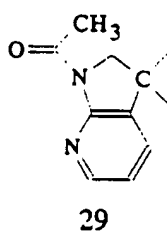
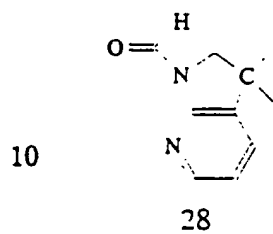
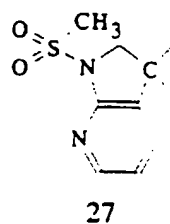
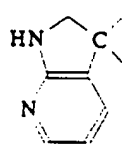
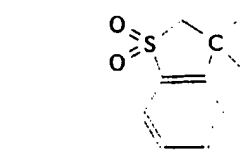
- B représente un groupe B<sub>6</sub> ;
  - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> ;
  - Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
  - Z = Z' ;
  - T et A sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) ;
- ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables.

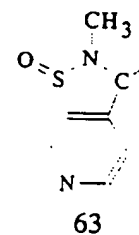
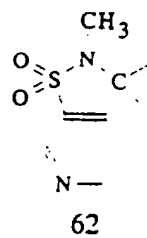
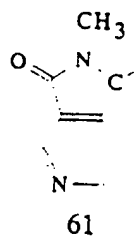
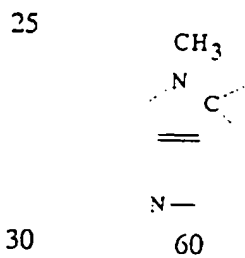
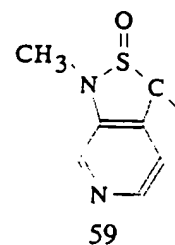
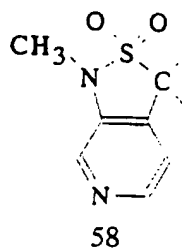
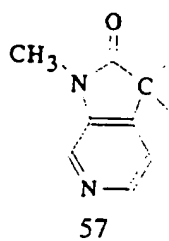
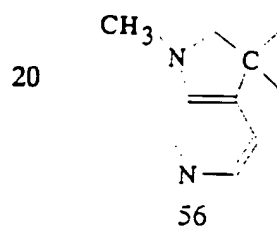
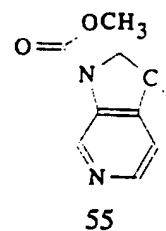
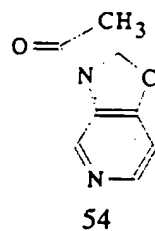
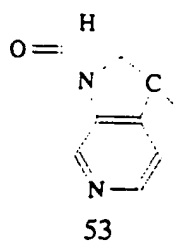
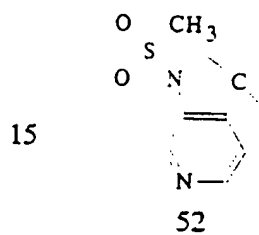
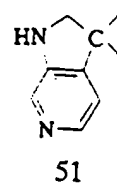
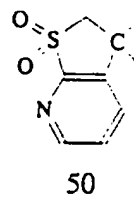
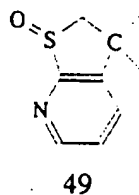
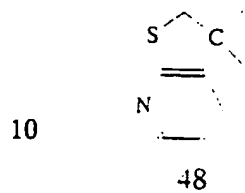
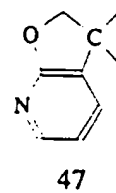
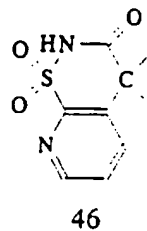
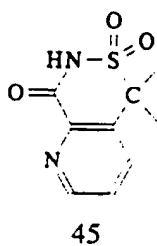
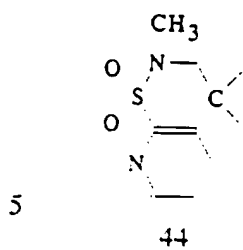
Lorsque B représente un groupe B<sub>7</sub>, f est avantageusement un et g est deux, ou bien f est un et g est un et W<sub>12</sub>, W<sub>13</sub>, W<sub>14</sub>, W<sub>15</sub> et W<sub>16</sub> ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent une des structures 1 à 201 décrites ci-dessous, éventuellement substituée par un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkoxy :



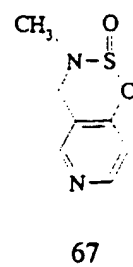
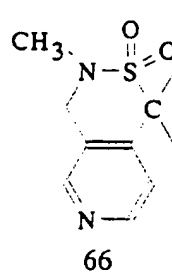
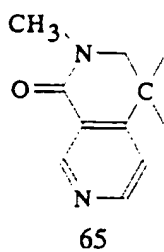
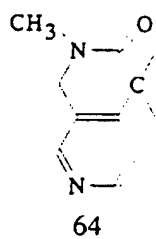




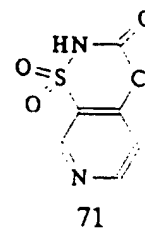
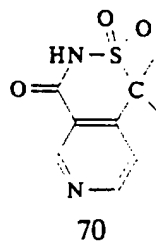
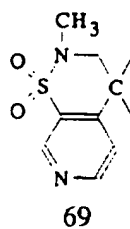
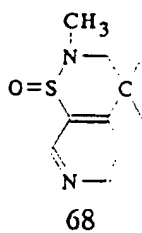




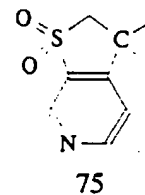
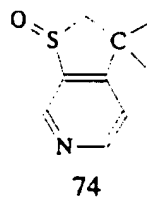
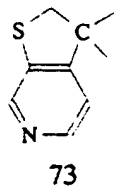
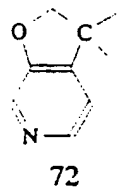
5



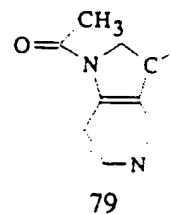
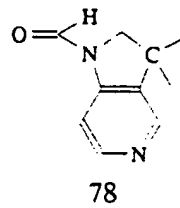
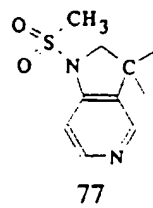
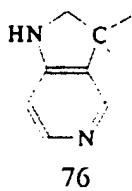
10



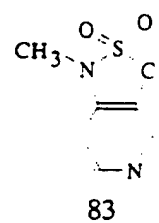
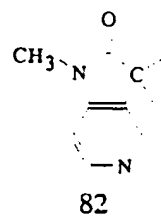
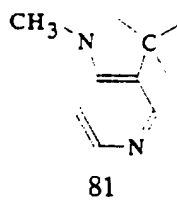
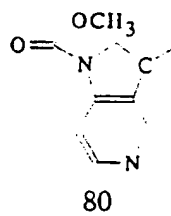
15



20

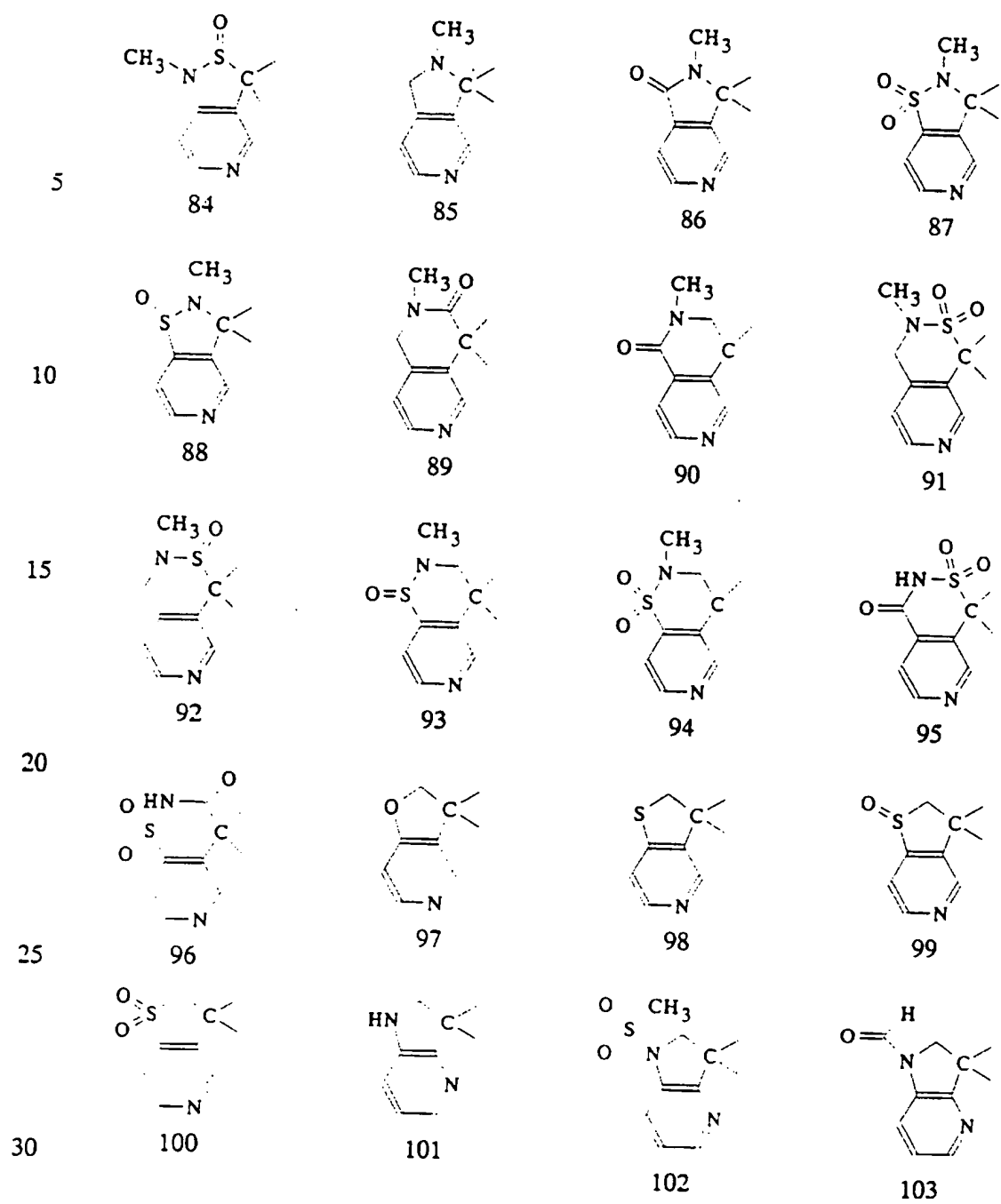


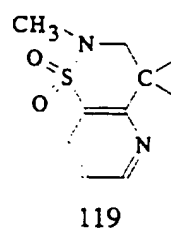
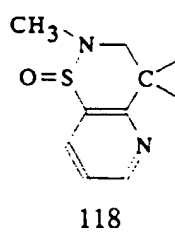
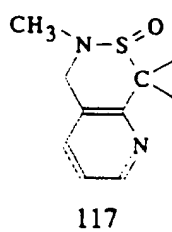
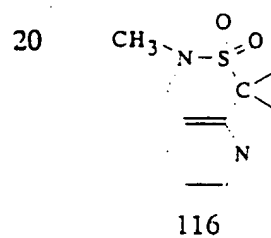
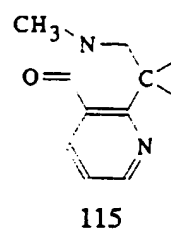
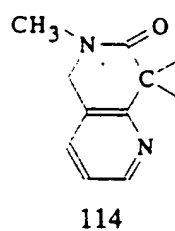
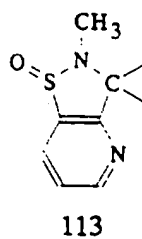
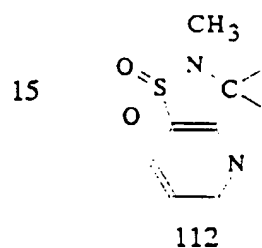
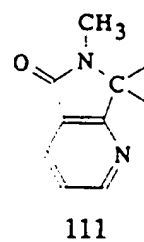
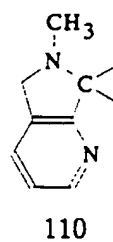
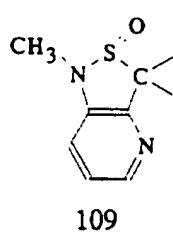
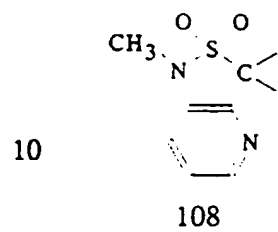
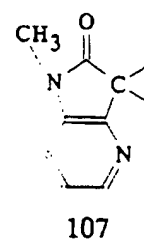
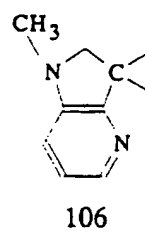
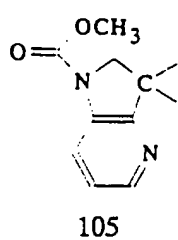
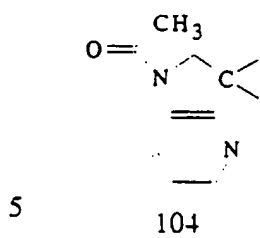
25



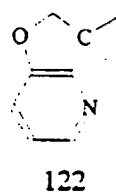
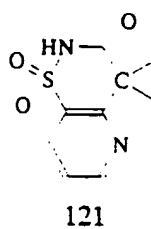
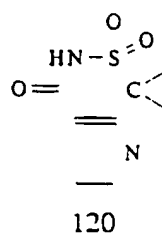
30

35

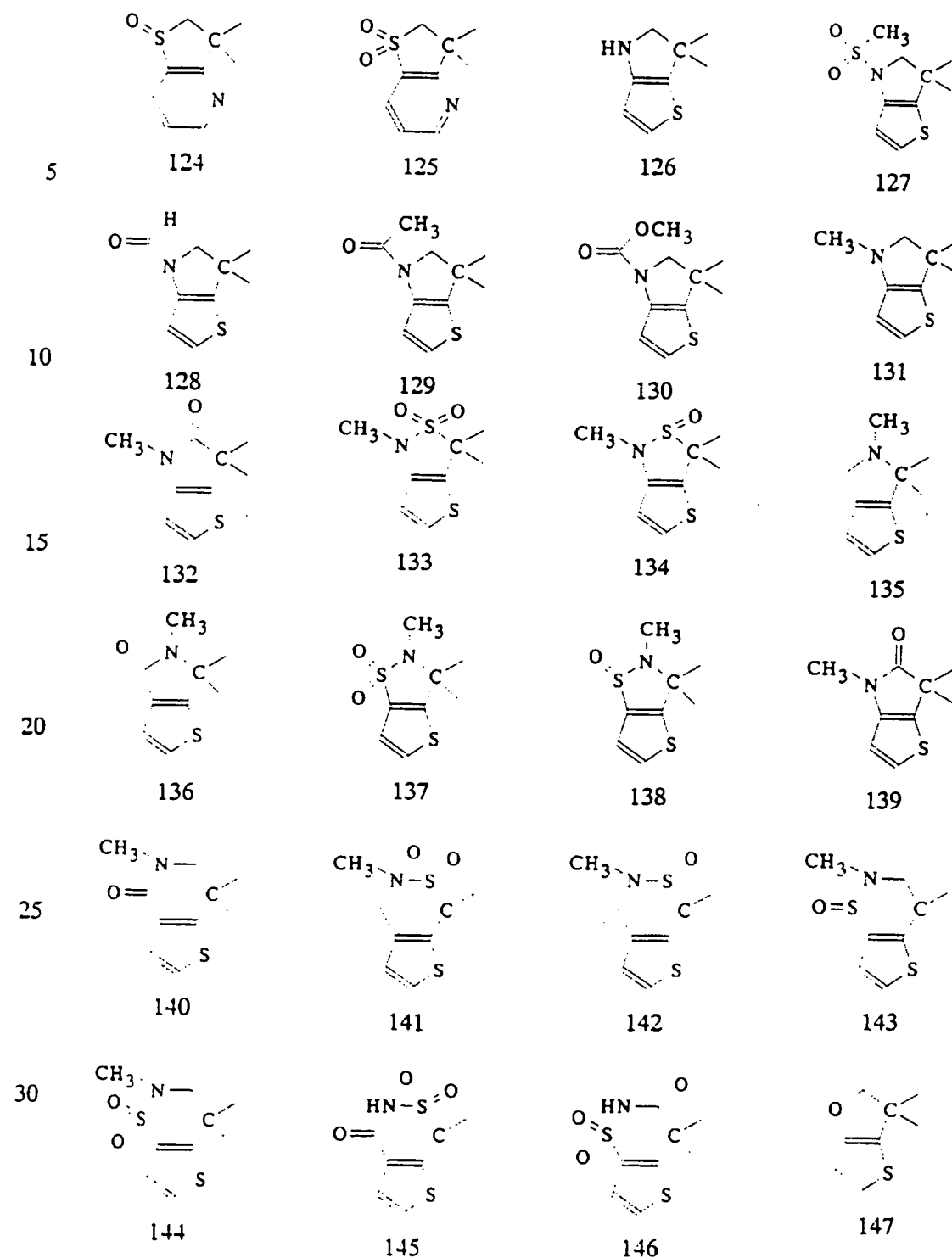


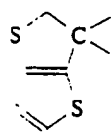


25

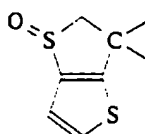


35

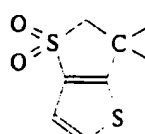




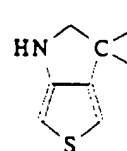
148



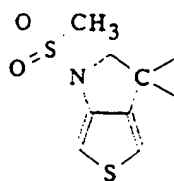
149



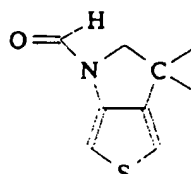
150



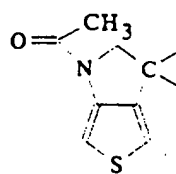
151



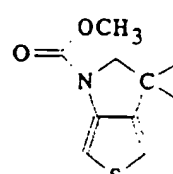
152



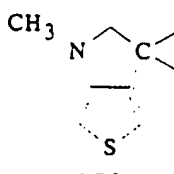
153



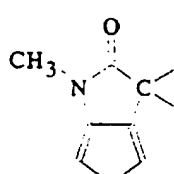
154



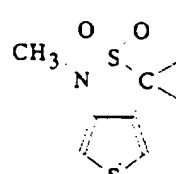
155



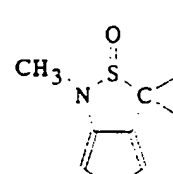
156



157



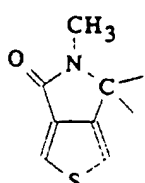
158



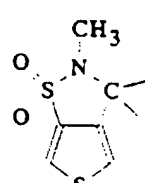
159



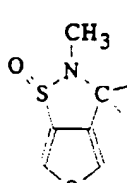
160



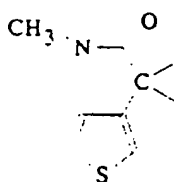
161



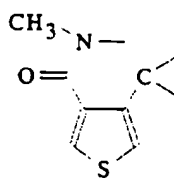
162



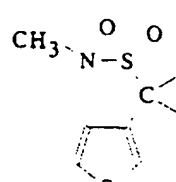
163



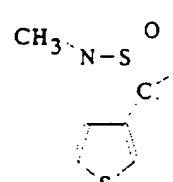
164



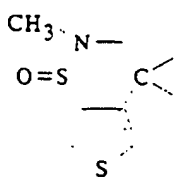
165



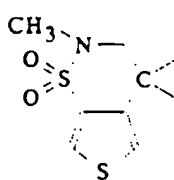
166



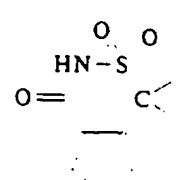
167



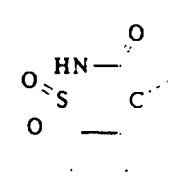
168



169



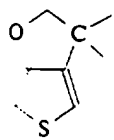
170



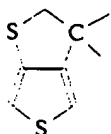
171



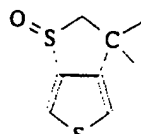
5



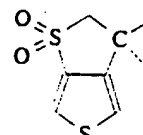
172



173



174

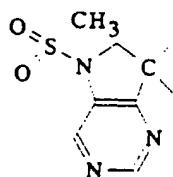


175

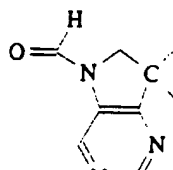
10



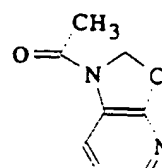
176



177

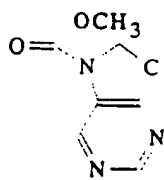


178

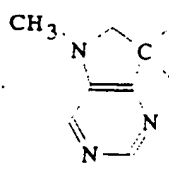


179

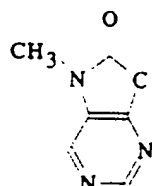
15



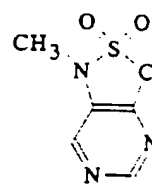
180



181

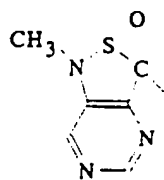


182

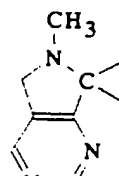


183

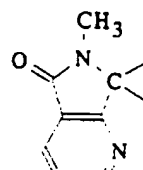
20



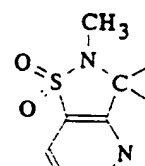
184



185

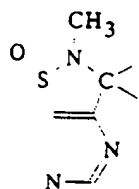


186

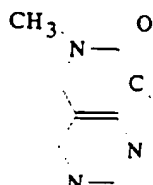


187

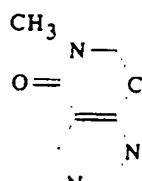
25



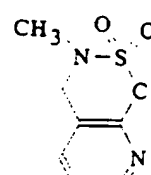
188



189

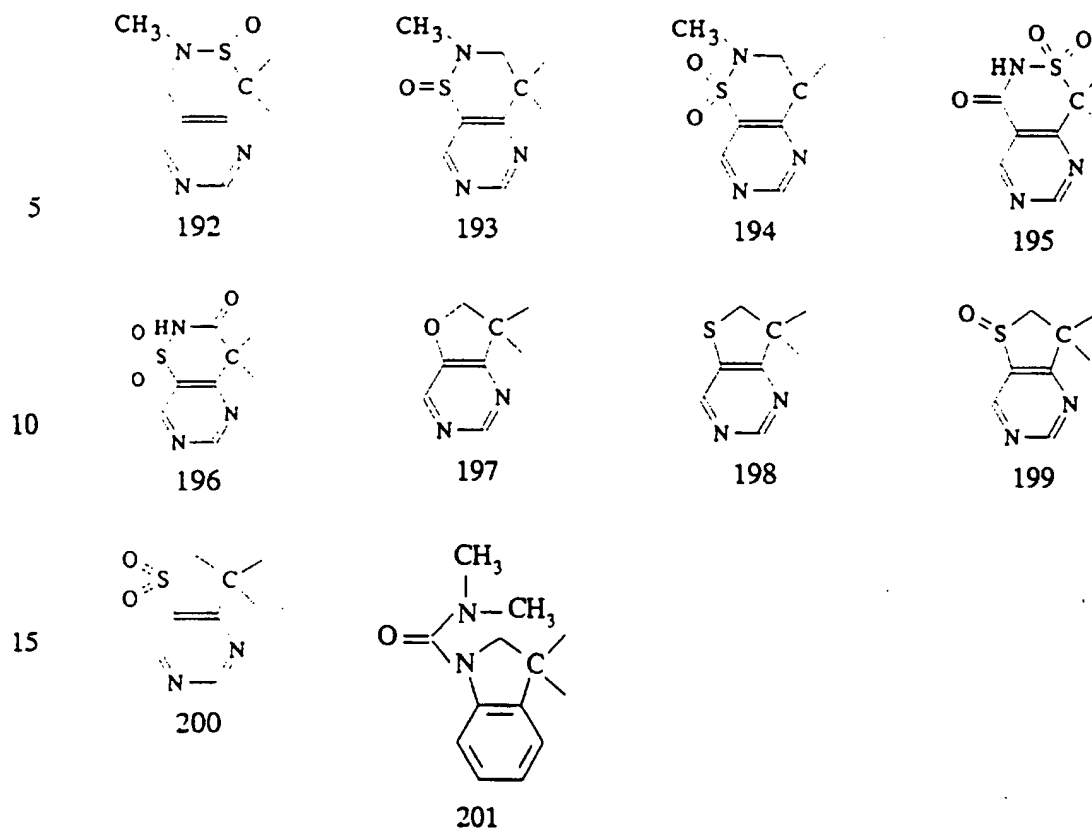


190



191

35



20 Par conséquent, les composés de formule (I) dans laquelle B représente B<sub>7</sub>, g, f, W<sub>12</sub>, W<sub>13</sub>, W<sub>14</sub>, W<sub>15</sub> et W<sub>16</sub> étant comme on vient de les définir, ainsi que leurs sels notamment pharmaceutiquement acceptables, sont des produits avantageux.

Les composés de cette sous-classe ayant la formule (I) dans laquelle à la fois :

- 25 - B représente un groupe B<sub>7</sub> choisi parmi :
- a) un 1-méthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)
  - b) un 1-benzyloxycarbonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)
  - c) un spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)
  - d) un 1-acétyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)
  - e) un 1-propionyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)
  - 30 f) un 1-formyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)
  - g) un 1-*tert*-butylcarbonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)
  - h) un 1-méthylaminocarbonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)
  - i) un 1-éthoxycarbonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)
  - j) un 1-éthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)
  - 35 k) un 1-isopropanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)
  - l) un iodure de 1'-méthyl-1-méthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipéridinio-1')

- m) un 1-(2-aminoacétyl)-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 n) un 1-méthyl-spiro(indol-2-one-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 o) un 2-méthyl-spiro(isoindol-1-one-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 p) un spiro(2-oxo-tétrahydroquinoline-4,4'-pipérid-1'-yle)  
 5 q) un 1-méthyl-spiro(2-oxo-tétrahydroquinoline-4,4'-pipérid-1'-yle)  
 r) un spiro(2,3-dihydrobenzothiophène-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 s) un 5-fluoro-spiro(2,3-dihydrobenzofurane-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 t) un spiro(2,3-dihydrobenzofurane-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 u) un 1-oxyde-spiro(2,3-dihydrobenzothiophène-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 10 v) un 1,1-dioxyde-spiro(2,3-dihydrobenzothiophène-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 w) un 5-fluoro-1-méthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 x) un 1-méthanesulfonyl-5-méthoxy-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 y) un 1-méthanesulfonyl-5-méthyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 z) un 5-chloro-1-méthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 15 aa) un 7-fluoro-1-méthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 ab) un 1-acétyl-5-fluoro-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 ac) un 1-acétyl-5-chloro-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 ad) un 1-acétyl-5-méthyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 ae) un 1-acétyl-6-fluoro-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 20 af) un 1-acétyl-4-fluoro-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 ag) un 1-(N,N-diméthylcarbamoyl)-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle) ;  
 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;  
 - Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;  
 - Z = Z' ;  
 25 - T et A sont tels que définis précédemment pour (I) ;  
 ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont particulièrement préférés.

Lorsque B représente un groupe B<sub>8</sub>, W<sub>17</sub> représente avantageusement une liaison directe ou un groupe méthylène, de préférence une liaison directe. W<sub>18</sub> représente un  
 30 groupe oxo, thioxo, imino, méthylimino ou éthylimino, de préférence un groupe oxo ou thioxo. W<sub>19</sub> représente un groupe oxy, thio ou un groupe NH, de préférence un groupe oxy ou NH, et W<sub>20</sub> représente un groupe éthylène, cis-vinylène ou triméthylène. Par conséquent, les composés de formule (I) dans laquelle B représente B<sub>8</sub>, W<sub>17</sub>, W<sub>18</sub>, W<sub>19</sub> et W<sub>20</sub> étant comme on vient de les définir, ainsi que leurs sels,  
 35 notamment pharmaceutiquement acceptables, sont des produits avantageux.

Les composés de cette sous-classe ayant la formule (I) dans laquelle à la fois :

- B représente un groupe B<sub>8</sub>, dans lequel : W<sub>17</sub> représente une liaison directe, W<sub>18</sub> représente un groupe oxo ou thioxo, W<sub>19</sub> représente un groupe oxy ou NH et W<sub>20</sub> représente un groupe éthylène ou triméthylène ;
  - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
  - 5 - Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
  - Z = Z' ;
  - T et A sont tels que définis précédemment pour (I) ;
- ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont particulièrement préférés.

10 Un autre groupe de composés préférés de l'invention est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Ar<sub>1</sub>, T, A, et Z sont tels que définis précédemment pour (I) et B est le groupe B<sub>9</sub>.

Les composés particulièrement préférés sont ceux de formule (I) dans laquelle à la

- 15 fois :
- B représente un groupe B<sub>9</sub> dans lequel : X<sub>2</sub> représente un groupe -COOR<sub>68</sub> ou un groupe -C(=W<sub>24</sub>)NR<sub>70</sub>R<sub>71</sub>, et W<sub>21</sub>, W<sub>22</sub> et W<sub>23</sub> ensemble avec l'atome d'azote constituent un groupe 2-oxopipéridino ou un groupe 2-oxo-perhydropyrimidin-1-yle ;
  - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
  - 20 - Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
  - Z = Z' ;
  - T et A sont tels que définis précédemment pour (I) ;
- ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables.

25 Un autre groupe de composés préférés de l'invention est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Ar<sub>1</sub>, T, A, et Z sont tels que définis précédemment pour (I) et B est le groupe B<sub>10</sub>.

Les composés particulièrement préférés sont ceux de formule (I) dans laquelle à la

- fois :
- B représente un groupe B<sub>10</sub> ;
  - 30 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
  - Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
  - Z = Z' ;
  - T et A sont tels que définis précédemment pour (I) ;
- ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables.

35

Les composés plus particulièrement préférés sont ceux de formule (I) dans laquelle à la fois :

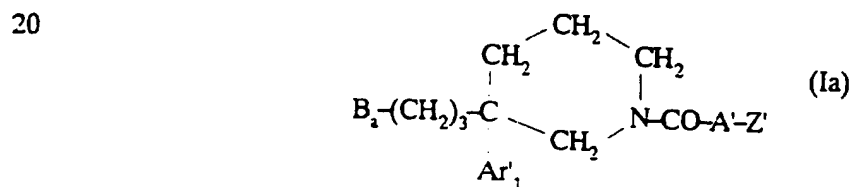
- B représente un groupe B<sub>10</sub> dans lequel J<sub>6</sub> représente un groupe :



dans lequel :

- W<sub>25</sub> représente un pipérid-1-yle et X<sub>1</sub> représente un hydrogène ou bien W<sub>25</sub> représente un azétidin-1-yle, un pyrrolidin-1-yle, un pirérid-1-yle, un morpholin-4-yle, un thiomorpholin-4-yle ou un perhydroazépin-1-yle et X<sub>1</sub> représente un carboamoyl ;
  - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ;
  - Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
  - Z = Z' ;
  - T représente un groupe -CO- ;
  - A représente une liaison directe ;
- ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables.

Un autre groupe de composés préférés de l'invention sont ceux de formule :



dans laquelle :

- Ar'<sub>1</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- A' représente une liaison directe ou un groupe -CH<sub>2</sub>- ;
- Z' est tel que défini précédemment ;
- B<sub>a</sub> représente un groupe B<sub>1a</sub> de formule :



dans laquelle  $J_{1a}$  représente un groupe  $Ar_{2a}-(CH_2)_x-\overset{\text{O}}{\underset{\text{X}_{1a}}{\text{C}}}$

<sup>1</sup> dans lequel :

- 5 - x est zéro ;
- Ar<sub>2a</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 10 - X<sub>1a</sub> représente un groupe choisi parmi :
- . hydrogène ;
- . (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub> dans lequel m est deux et R<sub>4</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- 15 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCOR<sub>5</sub> dans lequel :
- m est deux et R<sub>5</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ; ou
- m est zéro ou un et R<sub>5</sub> représente un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;
- 20 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel m est zéro ou deux ;
- . -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un formyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;
- . -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR<sub>7</sub> dans lequel n est zéro ou un et R<sub>7</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- 25 . -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>j</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel j est un ou deux ;
- . -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> dans lequel R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent l'hétérocycle pipérazine non substitué ou substitué en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 30 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lequel p est deux et R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>11</sub> peut de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- . -NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub> dans lequel R<sub>12</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>13</sub> représente un vinyle, un furyle, un thiényle, un pyrrolyle ou un imidazolyle ;

35

- 5     -  $\text{NR}_{14}\text{COCOR}_{15}$  dans lequel  $\text{R}_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle et  $\text{R}_{15}$  représente un  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxy ;
- 10    -  $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}_{14}\text{C}(=\text{W}_1)\text{R}_{16}$  dans lequel  $p$  est deux,  $\text{W}_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,  $\text{R}_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle et  $\text{R}_{16}$  représente un hydrogène, un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle ; un  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ; et  $p$  est un,  $\text{W}_1$  représente un atome de soufre et  $\text{R}_{14}$  et  $\text{R}_{16}$  sont tels que l'on vient de les définir ou bien  $\text{W}_1$  représente un atome d'oxygène,  $\text{R}_{14}$  est tel que l'on vient de le définir et  $\text{R}_{16}$  représente un vinyle ; un furyle, un thiényle, un pyrrolyle ou un imidazolyle ;
- 15    -  $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_{14}\text{COOR}_{17}$  dans lequel  $m$  est deux,  $\text{R}_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle et  $\text{R}_{17}$  représente un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle ou un phényle ;
- 20    -  $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_{14}\text{SO}_2\text{R}_{18}$  dans lequel  $m$  est deux,  $\text{R}_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle et  $\text{R}_{18}$  représente un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alcoxy, un carboxy, un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 25    -  $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_{14}\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$  dans lequel  $m$  est deux,  $\text{W}_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,  $\text{R}_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle et  $\text{R}_{19}$  et  $\text{R}_{20}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle ;  $\text{R}_{20}$  peut de plus représenter un  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyle ; un  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle substitué par un hydroxy, un  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxy, un phényle, un carboxy, un  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyles ; ou bien  $\text{R}_{19}$  et  $\text{R}_{20}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle ; et  $m$  est zéro ou un,  $\text{W}_1$  représente un atome de soufre et  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{19}$  et  $\text{R}_{20}$  sont tels que l'on vient de les définir ou bien  $\text{W}_1$  représente un atome d'oxygène.  $\text{R}_{14}$  et  $\text{R}_{19}$ 

30    représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle et  $\text{R}_{20}$ 

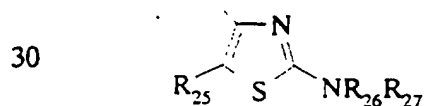
35    représente un  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle substitué par un hydroxy, un  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxy, un

phényle, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent l'hétérocycle pipérazine non substitué ou substitué en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

5     - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>21</sub> dans lequel n est un et R<sub>21</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; et n est zéro et R<sub>21</sub> représente un hydrogène ;

10     - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=W<sub>1</sub>)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> dans lequel n est un, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre et R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un phényle, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; et n est zéro ; W<sub>1</sub> représente un atome de soufre et R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> sont tels que l'on vient de les définir ou bien W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène, R<sub>19</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>20</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un phényle, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent l'hétérocycle pipérazine non substitué ou substitué en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

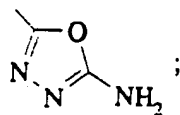
25     - CO-NR<sub>22</sub>NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> dans lequel R<sub>22</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>23</sub> et R<sub>24</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;



dans lequel R<sub>25</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>27</sub> peut de plus représenter un formyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;

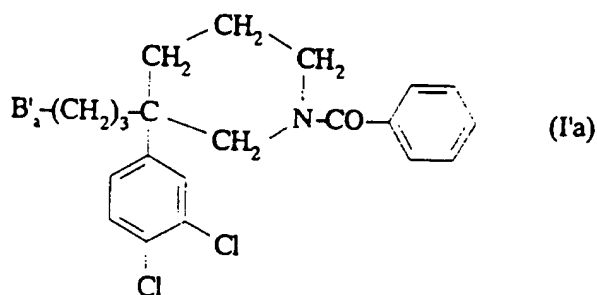
35





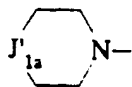
ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces composés ceux de formule :

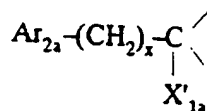


dans laquelle :

- B'<sub>1a</sub> représente un groupe B'<sub>1a</sub> de formule :



dans laquelle J'<sub>1a</sub> représente un groupe



dans lequel :

- x est zéro ;

- Ar<sub>2a</sub> est tel que défini pour un composé de formule (Ia) ;

- X'<sub>1a</sub> représente un groupe choisi parmi :

- O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un formyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;

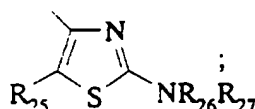
- NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub> dans lequel R<sub>12</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>13</sub> représente un vinyle, un furyle, un thiényle, un pyrrolyle ou un imidazolyle ;

- NR<sub>14</sub>COCOR<sub>15</sub> dans lequel R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>15</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;

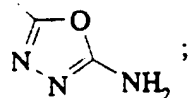
- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)R<sub>16</sub> dans lequel p est un, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>16</sub> représente un vinyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ou un imidazolyle ;

5  $-(CH_2)_m-NR_{14}C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  dans lequel  $m$  est zéro,  $W_1$  représente un atome d'oxygène,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle,  $R_{19}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{20}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle substitué par un hydroxy, un  $(C_1-C_3)$ alcoxy, un phényle, un carboxy ; un  $(C_1-C_3)$ alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles ;

10  $-CO-NR_{22}-NR_{23}R_{24}$  dans lequel  $R_{22}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{23}$  et  $R_{24}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;

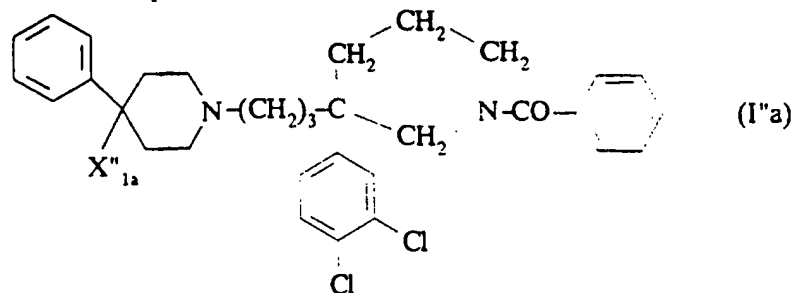


15 dans lequel  $R_{25}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle,  $R_{26}$  et  $R_{27}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{27}$  peut de plus représenter un formyle ou un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ;



20 et leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont particulièrement préférés.

20 Parmi ces composés ceux de formule :



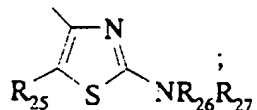
30 dans laquelle :

30 -  $X''_{1a}$  représente un groupe choisi parmi :  
 .  $-O-CH_2-CH_2-OR_6$  dans lequel  $R_6$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un formyle ; un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle : de préférence un hydrogène ou un acétyle ;  
 .  $-NR_{12}COR_{13}$  dans lequel  $R_{12}$  représente un hydrogène ou  $(C_1-C_7)$ alkyle, de préférence un hydrogène, et  $R_{13}$  représente un vinyle, un furyle, un thiényle, un pyrrolyle ou un imidazolyle, de préférence un furyle ou un thiényle ;

35

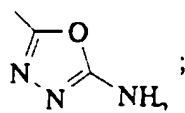
-NR<sub>14</sub>COCOR<sub>15</sub> dans lequel R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, de préférence un hydrogène, et R<sub>15</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, de préférence un éthoxy ;

5



dans lequel R<sub>25</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, de préférence un hydrogène, et R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>27</sub> peut de plus représenter un formyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyl, de préférence R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentent un hydrogène ;

10

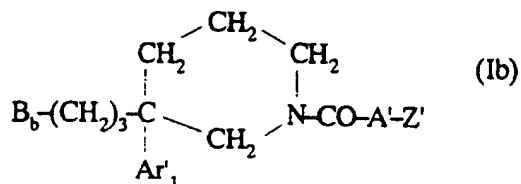


et leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont plus particulièrement préférés.

15

Un autre groupe de composés préférés de l'invention sont ceux de formule :

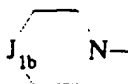
20



dans laquelle :

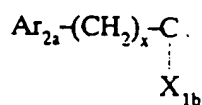
- Ar'<sub>1</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- A' représente une liaison directe ou un groupe -CH<sub>2</sub>- ;
- Z' est tel que défini précédemment ;
- B<sub>b</sub> représente un groupe B<sub>1b</sub> de formule :

30



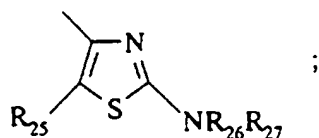
dans laquelle J<sub>1b</sub> représente un groupe

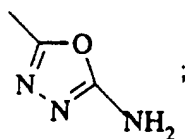
35



dans lequel :

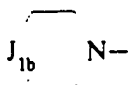
- x est un ;
- Ar<sub>2a</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- X<sub>1b</sub> représente un groupe choisi parmi :
  - . hydrogène ;
  - . (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
  - . formyle ;
  - . (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub> ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCOR<sub>5</sub> ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
  - . -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OR<sub>6</sub> ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR<sub>7</sub> ;
  - . -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>j</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
  - . -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> ;
  - . -NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub> ;
  - . -NR<sub>14</sub>COCOR<sub>15</sub> ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)R<sub>16</sub> ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>COOR<sub>17</sub> ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub> ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>21</sub> ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=W<sub>1</sub>)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> ;
  - . -CO-NR<sub>22</sub>-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> ;
  - . -CN ;



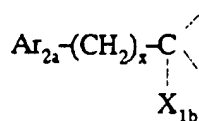


- 5 . ou bien  $X_{1b}$  constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- dans lesquels :
- m est zéro, un ou deux ;
  - n est zéro ou un ;
  - p est un ou deux ;
  - 10 - j est un ou deux ;
  - $W_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
  - $R_4$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
  - $R_5$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle, un pyridyle ;
  - 15 -  $R_6$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un formyle ; un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ;
  - $R_7$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
  - $R_8$  et  $R_9$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_9$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ;
  - 20 - ou bien  $R_8$  et  $R_9$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
  - 25 -  $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_{11}$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
  - $R_{12}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
  - 30 -  $R_{13}$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
  - ou bien  $R_{12}$  et  $R_{13}$  ensemble représentent un groupe  $-(CH_2)_u-$  dans lequel u est trois ou quatre ;
  - $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
  - 35 -  $R_{15}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ;

- R<sub>16</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
- R<sub>17</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ou un phényle ;
- 5 - R<sub>18</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxy, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxycarbonyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino
- 10 libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un benzyle ; un phényle ;
- 15 un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un phényle, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ;
- ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la
- 20 thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>21</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- R<sub>22</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- R<sub>23</sub> et R<sub>24</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- 25 - R<sub>25</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>27</sub> peut de plus représenter un formyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;
- à la condition que :
- 30 - lorsque Ar'<sub>1</sub> est le groupe 3,4-dichlorophényle, -A'-Z' est le groupe 3-méthoxybenzyle. B<sub>b</sub> est le groupe B<sub>1b</sub> de formule :

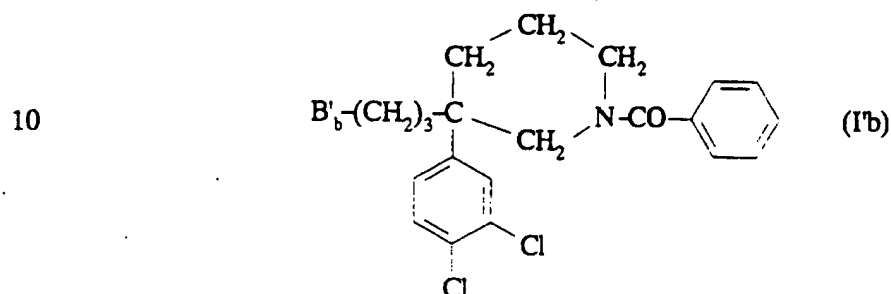


35 dans laquelle J<sub>1b</sub> représente le groupe



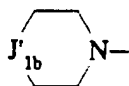
5 dans lequel x est un,  $\text{Ar}_{2a}$  est un groupe phényle,  $\text{X}_{1b}$  soit différent de l'hydrogène ; ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces composés ceux de formule :

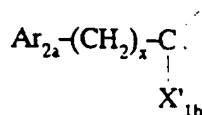


15 dans laquelle :

-  $\text{B}'_b$  représente un groupe  $\text{B}'_{1b}$  de formule :



20 dans laquelle  $\text{J}'_{1b}$  représente un groupe



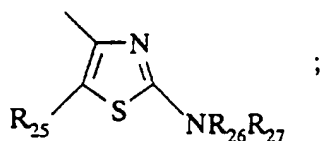
dans lequel :

- 25
- x est un ;
  - $\text{Ar}_{2a}$  est tel que défini pour un composé de formule (Ib) ;
  - $\text{X}'_{1b}$  représente un groupe choisi parmi :
    - $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_7)\text{alkyle}$  ;
    - $-(\text{CH}_2)_m\text{--OR}_4$  dans lequel m est un ou deux et  $\text{R}_4$  représente un hydrogène ou un
    - 30  $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_7)\text{alkyle}$  ;
    - $-(\text{CH}_2)_m\text{--OCOR}_5$  dans lequel :
      - m est zéro et  $\text{R}_5$  représente un  $(\text{C}_3\text{--}\text{C}_7)\text{cycloalkyle}$  non substitué ou substitué par
      - un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;
      - ou
- 35

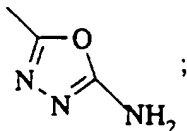
- m est un ou deux et R<sub>5</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;
- 5 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel m est zéro, un ou deux ;
- . -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un formyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;
- . -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR<sub>7</sub> dans lequel n est zéro ou un et R<sub>7</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- 10 . -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>j</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel j est un ou deux ;
- . -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>9</sub> représente un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ou un benzyle ; ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 15 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lequel p est un ou deux, R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>11</sub> peut de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- . -NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub> dans lequel R<sub>12</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>13</sub> représente un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou
- 20 plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle, un pyridyle, un furyle, un thiényl, un pyrrolyle, un imidazolyle ; ou bien R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> ensemble représentent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- dans lequel u est trois ou quatre ;
- . -NR<sub>14</sub>COCOR<sub>15</sub> dans lequel R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>15</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;
- 25 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)R<sub>16</sub> dans lequel p est un ou deux, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>16</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényl ; un
- 30 pyrrolyle ; un imidazolyle ;
- . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>COOR<sub>17</sub> dans lequel m est zéro, un ou deux, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>17</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ou un phényle ;
- 35 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub> dans lequel m est zéro, un ou deux, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>18</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; un phényle non substitué ou



- substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxy, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxycarbonyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 5  $-(CH_2)_m-NR_{14}C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  dans lequel m est zéro, un ou deux, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus
- 10 représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy ; un phényle ; un carboxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ;
- 15 ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 20  $-(CH_2)_n-COOR_{21}$  dans lequel n est un et R<sub>21</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- $-(CH_2)_n-C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  dans lequel n est zéro ou un, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun
- 25 indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un phényle, un carboxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils
- 30 sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 35  $-CO-NR_{22}-NR_{23}R_{24}$  dans lequel R<sub>22</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>23</sub> et R<sub>24</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;

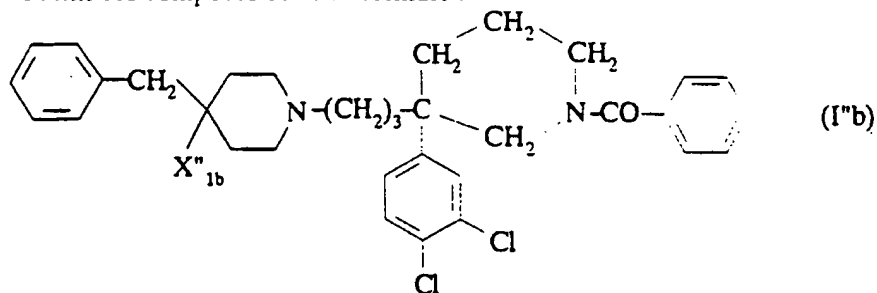


dans lequel  $R_{25}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle,  $R_{26}$  et  $R_{27}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle, et  $R_{27}$  peut de plus représenter un formyle ou un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ;



et leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont particulièrement préférés.

Parmi ces composés ceux de formule :



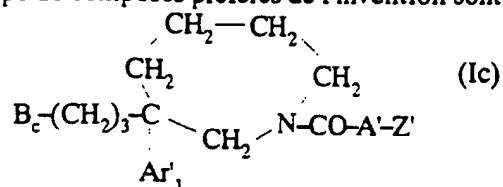
dans laquelle :

-  $X''_{1b}$  représente un groupe choisi parmi :

- $-(CH_2)_p-NR_{10}R_{11}$  dans lequel  $p$  est un,  $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent chacun un hydrogène ;
- $-(CH_2)_p-NR_{14}C(=W_1)R_{16}$  dans lequel  $p$  est un,  $W_1$  représente un atome d'oxygène,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{16}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle, de préférence un éthyle ;
- $-(CH_2)_m-NR_{14}COOR_{17}$  dans lequel  $m$  est zéro,  $R_{14}$  représente un hydrogène et  $R_{17}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle, de préférence un éthyle ;
- $-(CH_2)_n-C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  dans lequel  $n$  est zéro,  $W_1$  représente un atome d'oxygène, et  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle, de préférence la pyrrolidine ;

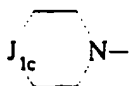
et leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont plus particulièrement préférés.

Un autre groupe de composés préférés de l'invention sont ceux de formule :

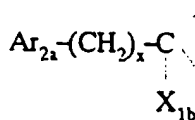


**dans laquelle :**

- Ar'<sub>1</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- A' représente une liaison directe ou un groupe -CH<sub>2</sub>- ;
- Z' est tel que défini précédemment ;
- B<sub>C</sub> représente un groupe B<sub>1C</sub> de formule :



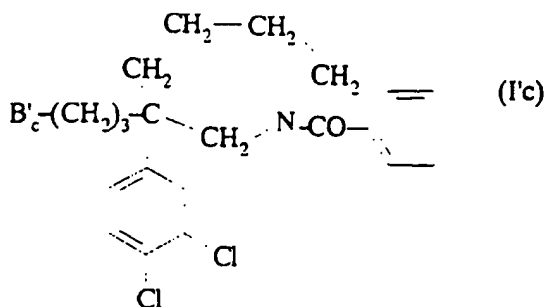
dans laquelle  $J_{1C}$  représente un groupe



dans lequel :

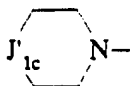
- x est zéro ou un ;
  - Ar<sub>2a</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
  - X<sub>1b</sub> est tel que défini ci-dessus pour un composé de formule (I<sub>b</sub>) ;
- ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces composés ceux de formule :

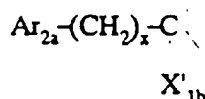


dans laquelle :

- B'<sub>C</sub> représente un groupe B'<sub>1C</sub> de formule :



5 dans laquelle J'<sub>1C</sub> représente un groupe



dans lequel :

- 10 - x est zéro ou un ;  
 - Ar<sub>2a</sub> est tel que défini pour un composé de formule (Ic) ;  
 - X'<sub>1b</sub> représente un groupe choisi parmi :
- 15 . (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;  
 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub> dans lequel m est un ou deux et R<sub>4</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;  
 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCOR<sub>5</sub> dans lequel m est zéro et R<sub>5</sub> représente un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ; et m est un ou deux et R<sub>5</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;
- 20 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel m est zéro, un ou deux ;  
 . -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un formyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;  
 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR<sub>7</sub> dans lequel n est zéro ou un et R<sub>7</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- 25 . -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>j</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel j est un ou deux ;  
 . -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>9</sub> représente un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ou un benzyle ; ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 30 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lequel p est un ou deux, R<sub>10</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>11</sub> représente un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- 35 . -NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub> dans lequel R<sub>12</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>13</sub> représente un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou

plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle, un pyridyle, un furyle, un thiényle, un pyrrolyle, un imidazolyle ; ou bien  $R_{12}$  et  $R_{13}$  ensemble représentent un groupe  $-(CH_2)_u-$  dans lequel  $u$  est trois ou quatre ;

5  $-NR_{14}COCOR_{15}$  dans lequel  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{15}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ;

10  $-(CH_2)_p-NR_{14}C(=W_1)R_{16}$  dans lequel  $p$  est un ou deux,  $W_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{16}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;

15  $-(CH_2)_m-NR_{14}COOR_{17}$  dans lequel  $m$  est zéro, un ou deux,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{17}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle ou un phényle ;

20  $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{18}$  dans lequel  $m$  est zéro, un ou deux,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{18}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un  $(C_1-C_7)$ alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un  $(C_1-C_7)$ alcoxy, un carboxy, un  $(C_1-C_7)$ alcoxycarbonyle, un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

25  $-(CH_2)_m-NR_{14}C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  dans lequel  $m$  est zéro, un ou deux,  $W_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{19}$  et  $R_{20}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_{20}$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle substitué par un hydroxy, un  $(C_1-C_3)$ alcoxy ; un phényle ; un carboxy ; un  $(C_1-C_3)$ alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles ;

30 ou bien  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;

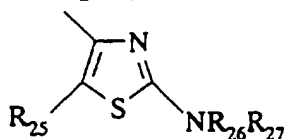
35

·  $-(CH_2)_n-COOR_{21}$  dans lequel n est un et  $R_{21}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;

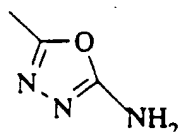
5 ·  $-(CH_2)_n-C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  dans lequel n est zéro ou un,  $W_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et  $R_{19}$  et  $R_{20}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_{20}$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle substitué par un hydroxy, un  $(C_1-C_3)$ alcoxy, un phényle, un carboxy, un  $(C_1-C_3)$ alcoxycarbonyl ou un carbamoyl non substitué ou substitué par un ou deux

10  $(C_1-C_7)$ alkyles ; ou bien  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;

15 ·  $-CO-NR_{22}-NR_{23}R_{24}$  dans lequel  $R_{22}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{23}$  et  $R_{24}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;



20 dans lequel  $R_{25}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle,  $R_{26}$  et  $R_{27}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle, et  $R_{27}$  peut de plus représenter un formyle ou un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyl ;



25

et leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables, sont particulièrement préférés.

Les composés suivants :

30

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl) pipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-pipéridinopipérid-1-yl) propyl]pipéridine ;

35

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-carbamoyl-4-pipéridinopipérid-1-yl)propyl]pipéridine ;

la 3-[3-[4-(acryloyl-N-méthylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;

la 3-[3-[4-(2-aminothiazol-4-yl)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;

5 la 3-[3-(4-acétyl-4-benzylpipérid-1-yl)propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;

la 3-[3-[4-(acétylamino)-4-benzylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;

10 la 1-benzoyl-3-[3-[4-benzyl-4-(propionylaminométhyl)pipérid-1-yl]propyl]-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-[3-[4-benzyl-4-(éthoxycarbonylamino)pipérid-1-yl]propyl]-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-[3-[4-benzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;

15 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(diméthylaminocarbonyl)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]perhydroazépine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(2-hydroxyéthoxy)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;

20 la 3-[3-[4-(2-acétyloxyéthoxy)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(2-furoylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(2-thénoylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;

25 la 3-(3,4-dichlorophényl)-1-isonicotinoyl-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)propyl]pipéridine ;

30 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[1-acétyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)]propyl]pipéridine ;

la 3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]-1-(2-thénoyl)pipéridine ;

la 3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]-1-(3-thénoyl)pipéridine ;

35 la 3-(3,4-dichlorophényl)-1-(2-furoyl)-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;

la 3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-furoyl)-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl) pipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;

la 3-[3-[4-(2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;

5 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(éthoxalylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-carbamoyl-4-morpholinopipérid-1-yl)propyl]pipéridine ;

10 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[1-(méthoxycarbonyl)-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)]propyl]pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[1-(N,N-diméthylcarbamoyl)-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)]propyl]pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[1-(méthanesulfonyl)-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)]propyl]pipéridine ;

15 sous forme de racémates ou de l'un de leurs énantiomères (+) ou (-), et leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables sont tout particulièrement préférés, selon la présente invention.

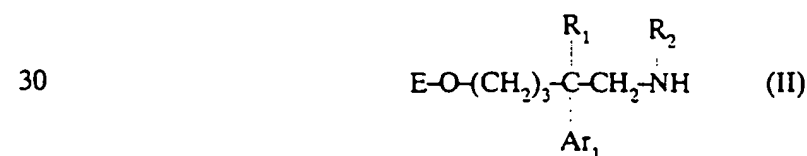
L'invention concerne également, lorsqu'ils existent, les solvates des composés de l'invention et de leurs sels, à savoir des composés de formules (I), (I\*), (I\*\*), (I\*\*a), (Ia), (I'a), (I"a), (Ib), (I'b), (I"b), (Ic) et (I'c) et des sels de ceux-ci.

Les composés selon l'invention sont obtenus par des méthodes connues en particulier celles qui sont décrites dans les demandes de brevet EP-A-474561 et EP-A-512901.

25 Un des procédés qui convient pour l'obtention des composés de formule (I) et de leurs sels est décrit ci-après.

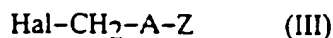
Selon ce procédé :

1) on traite un composé de formule :



dans laquelle Ar<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I), et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur,

35 - soit avec un dérivé halogéné de formule :





dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, A et Z sont tels que définis pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe  $-\text{CH}_2-$  ;

– soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe  $-\text{CO}-$  ;

– soit avec un chloroformiate de formule :



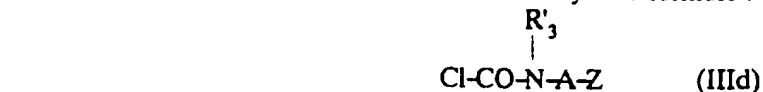
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe  $-\text{COO}-$  ;

– soit avec un isocyanate de formule :



dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe  $-\text{CO}-\text{NR}_3-$  dans lequel  $\text{R}_3$  représente l'hydrogène ;

– soit avec un chlorure de carbamoyle de formule :



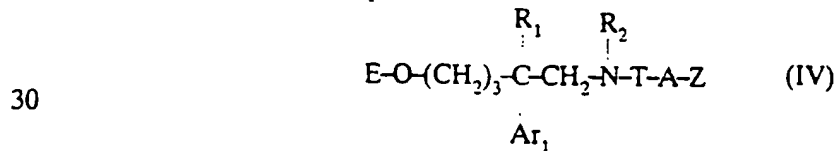
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment,  $\text{R}'_3$  représente un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est  $-\text{CONR}_3-$  dans lequel  $\text{R}_3$  est un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;

– soit avec un chlorure de sulfonyle de formule :

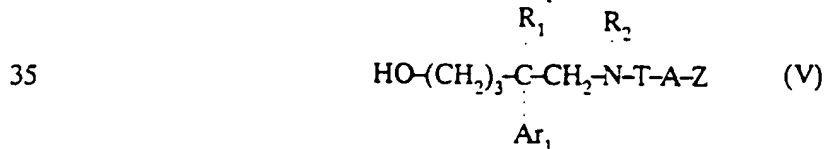


dans laquelle Z est tel que défini précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où  $-\text{T}-\text{A}-$  est un groupe  $-\text{SO}_2-$  ;

pour obtenir un composé de formule :



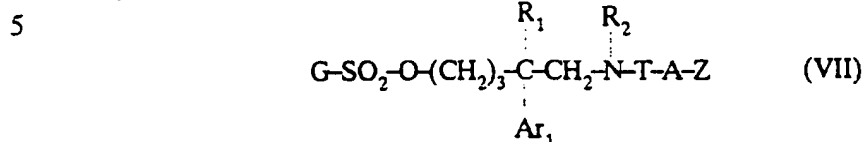
2) on élimine éventuellement le groupe O-protecteur du composé de formule (IV), par action d'un acide ou d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :



3) on traite l'alcool (V) avec un composé de formule :

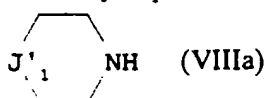


dans laquelle G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle, pour obtenir un composé de formule :

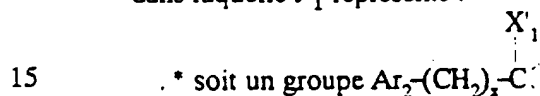


4) on fait réagir le composé (VII)

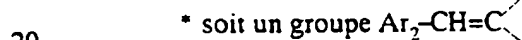
– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



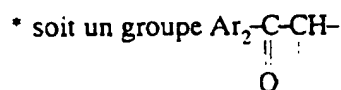
dans laquelle J'<sub>1</sub> représente :



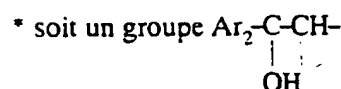
dans lequel Ar<sub>2</sub> et x sont tels que définis pour (I) et X'<sub>1</sub> représente soit X<sub>1</sub> tel que défini pour (I), soit un précurseur de X<sub>1</sub>, étant entendu que lorsque X'<sub>1</sub> contient un groupe hydroxyle ou un groupe aminé, ces groupes peuvent être protégés ;



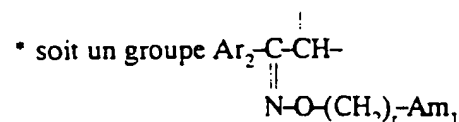
dans lequel Ar<sub>2</sub> est tel que défini pour (I) ;



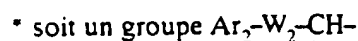
dans lequel Ar<sub>2</sub> est tel que défini pour (I) ;



dans lequel Ar<sub>2</sub> est tel que défini pour (I) ;

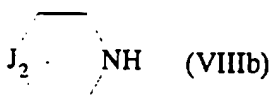


dans lequel Ar<sub>2</sub>, Am<sub>1</sub> et r sont tels que définis pour (I) ;



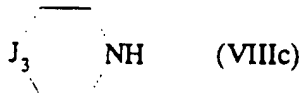
dans lequel Ar<sub>2</sub> et W<sub>2</sub> sont tels que définis pour (I) ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



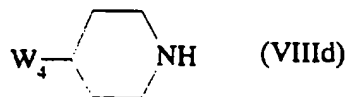
dans laquelle  $\text{J}_2$  est tel que défini précédemment pour (I) ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



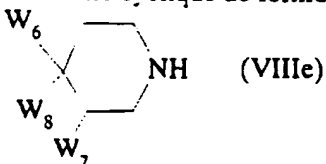
dans laquelle  $\text{J}_3$  est tel que défini précédemment pour (I) ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle  $\text{W}_4$  est tel que défini précédemment pour (I) ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



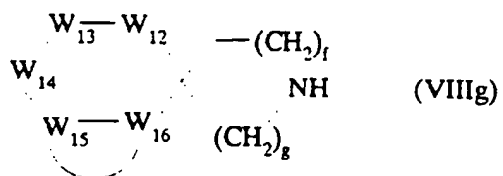
dans laquelle  $\text{W}_6$ ,  $\text{W}_7$  et  $\text{W}_8$  sont tels que définis précédemment pour (I) ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



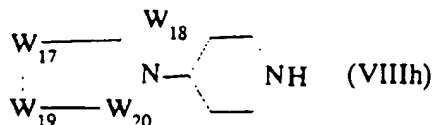
dans laquelle  $\text{J}_4$  est tel que défini précédemment pour (I) ;

– soit avec un composé de formule :



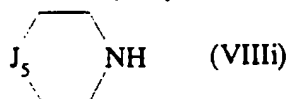
dans laquelle  $f$ ,  $g$ ,  $\text{W}_{12}$ ,  $\text{W}_{13}$ ,  $\text{W}_{14}$ ,  $\text{W}_{15}$ ,  $\text{W}_{16}$  sont tels que définis précédemment pour (I) ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



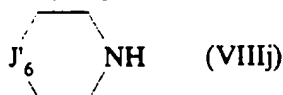
dans laquelle  $\text{W}_{17}$ ,  $\text{W}_{18}$ ,  $\text{W}_{19}$  et  $\text{W}_{20}$  sont tels que définis précédemment pour (I) ;

- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :

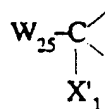


dans laquelle J<sub>5</sub> est tel que défini précédemment pour (I) ;

- soit une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle J'<sub>6</sub> représente un groupe

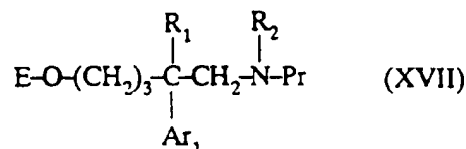


dans lequel W<sub>25</sub> est tel que défini précédemment pour (I) et X'<sub>1</sub> représente X<sub>1</sub> tel que défini pour (I), soit un précurseur de X<sub>1</sub>, étant entendu que lorsque X'<sub>1</sub> contient un groupe hydroxyle ou un groupe aminé, ces groupes peuvent être protégés ;

5) et, après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou des groupes aminés, ou transformation éventuelle de X'<sub>1</sub> en X<sub>1</sub>, on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

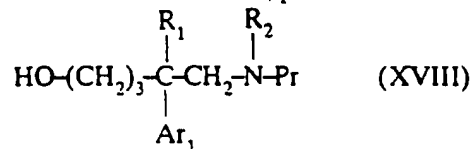
Selon une variante du procédé :

1') on protège l'atome d'azote du composé de formule (II) pour obtenir un composé de formule :

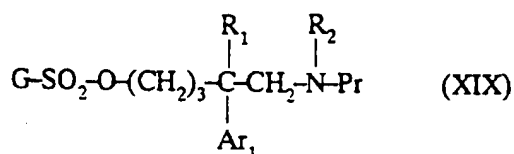


dans laquelle Ar<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I), E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, et Pr représente un groupe N-protecteur, tel que le groupe trityle, *tert*-butoxycarbonyl ou benzyloxycarbonyl,

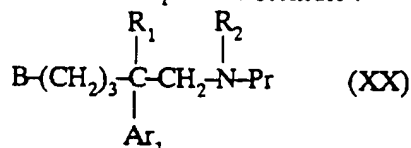
2') on élimine éventuellement le groupe O-protecteur du composé de formule (XVII), par action d'un acide ou d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :



3') on traite l'alcool (XVIII) avec un composé de formule (VI) tel que défini précédemment pour obtenir un composé de formule :

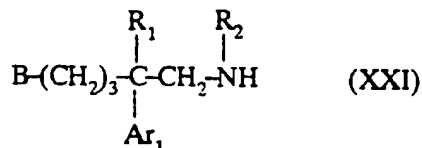


4') on fait réagir le composé (XIX) avec un composé de formule (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIe), (VIIf), (VIIIg), (VIIIh), (VIIIi) ou (VIIIj) tels que définis précédemment, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle B est tel que défini pour un composé de formule (I) étant entendu que lorsque B contient un groupe hydroxyde ou un groupe aminé, ces groupes peuvent être protégés ;

5') on élimine sélectivement le groupe protecteur Pr du composé de formule (XX), pour obtenir le composé de formule :

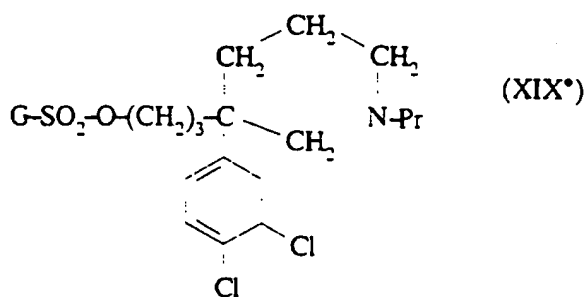


6') on traite le composé de formule (XXI) avec un composé de formule (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) tels que définis précédemment ;

7') et, après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou des groupes aminés, on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

Plus particulièrement, les composés de formule (I\*) ainsi que leurs sels, notamment pharmaceutiquement acceptables sont préparés par la variante du procédé général décrite ci-dessus, selon laquelle :

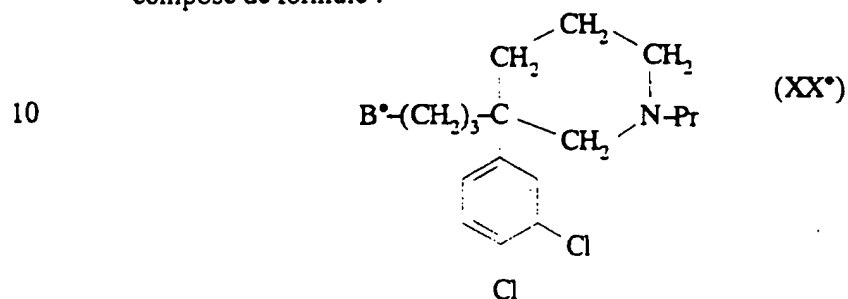
1\*) on fait réagir un composé de formule :



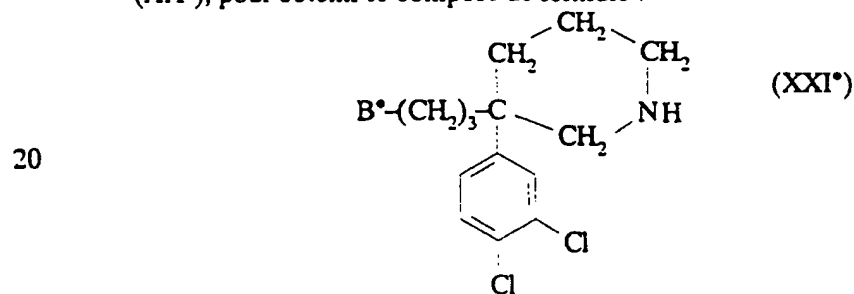
dans laquelle G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle et Pr représente un groupe N-protecteur, tel que le groupe trityle, *tert*-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, avec un composé de formule :



dans laquelle J\* est tel que défini pour un composé de formule (I\*), pour obtenir un composé de formule :



15 2\*) on élimine sélectivement le groupe protecteur Pr du composé de formule (XX\*), pour obtenir le composé de formule :



25 3\*) on traite le composé de formule (XXI\*) avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



dans laquelle Z\* est tel que défini pour un composé de formule (I\*) ;

4\*) et, après déprotection éventuelle, on transforme éventuellement le produit (I\*) ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

30 Au cours de l'une quelconque des étapes de préparation des composés de formule (I) ou (I\*) et plus particulièrement lorsqu'on met en oeuvre des composés de formule (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh), (VIIIi), (VIIIj), (VIII\*) ou des composés intermédiaires de formule (II), (IV), (XX), (XXI), (XX\*), ou (XXI\*) il peut être nécessaire et/ou souhaitable de protéger les groupes fonctionnels réactifs ou

35 sensibles, tels que les groupes amine, hydroxyle, ou carboxy, présents sur l'une quelconque des molécules concernées. Cette protection peut s'effectuer en utilisant les

groupes protecteurs conventionnels, tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed. Plenum Press, 1973 et dans Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene et P.G.M. Wutts, Ed. John Wiley et Sons, 1991. L'élimination des groupes protecteurs peut s'effectuer à une étape ultérieure opportune en utilisant les méthodes connues de l'homme de l'art et qui n'affectent pas le reste de la molécule concernée.

Ainsi, lorsque E représente un groupe O-protecteur, celui-ci est choisi parmi les groupes O-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art, tels que, par exemple, le tétrahydropyran-2-yle, le benzoyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle.

Les groupes O-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X<sub>1</sub> contient un hydroxyle sont les groupes O-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que définis ci-dessus pour E.

Les groupes N-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X<sub>1</sub> contient un groupe aminé sont les groupes N-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que, par exemple, le groupe trityle, méthoxytrityle, *tert*-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle.

Dans l'étape 1) du procédé ou dans l'étape 6') de la variante, lorsqu'on utilise un dérivé halogéné de formule (III), la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde en présence d'une base telle que le *tert*-butylate de potassium, l'hydrure de sodium ou le diisopropylamidure de lithium et à une température comprise entre 0°C et 80°C.

Dans l'étape 1) ou dans l'étape 6') ou dans l'étape 3\*) comme dérivé fonctionnel de l'acide (IIIa) ou (III\*), on utilise l'acide lui-même, ou bien un des dérivés fonctionnels qui réagissent avec les amines, par exemple un anhydride, un anhydride mixte, le chlorure d'acide, ou un ester activé, comme l'ester de paranitrophényle.

Lorsqu'on met en oeuvre l'acide de formule (IIIa) ou (III\*) lui-même, on opère en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N,N-diisopropyléthylamine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Lorsqu'on utilise un chlorure d'acide, la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le benzène, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N-méthylmorpholine et à une température comprise entre -60°C et la température ambiante

Lorsqu'on utilise un chloroformiate de formule (IIIb) la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante et en présence d'une base telle que la triéthylamine.

5       Lorsqu'on utilise un isocyanate de formule (IIIc) la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le benzène à la température ambiante.

Lorsqu'on utilise un chlorure de carbamoyle de formule (IIId), la réaction s'effectue dans un solvant tel que le toluène ou le 1,2-dichloroéthane, à une température comprise entre 0°C et 110°C et en présence d'une base telle que la triéthylamine.

10       Lorsqu'on utilise un chlorure de sulfonyle de formule (IIIe), la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine et à une température comprise entre -20°C et la température ambiante.

15       Dans l'étape 2) du procédé ou dans l'étape 2') de la variante, éventuellement on déprotège le composé de formule (IV) ou le composé de formule (XVII) ainsi obtenu selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque E représente un groupe tétrahydropyran-2-yle, la déprotection s'effectue par hydrolyse acide en utilisant l'acide chlorhydrique dans un solvant tel que l'éther, le méthanol ou le mélange de ces solvants, ou en utilisant le *p*-toluènesulfonate de pyridinium dans un solvant tel que le méthanol ou encore, en utilisant une résine Amberlyst® dans un solvant tel que le méthanol. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. Lorsque E représente un groupe benzoyle ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle, la déprotection s'effectue par hydrolyse en milieu alcalin en utilisant par exemple un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou l'hydroxyde de lithium, dans un solvant inerte tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, le dioxane ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

20       Dans l'étape 3) du procédé ou dans l'étape 3') de la variante, la réaction de l'alcool de formule (V) ou de l'alcool de formule (XVIII) avec un chlorure de sulfonyle de formule (VI) s'effectue en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le benzène ou le toluène et à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du solvant.

30       Dans l'étape 4) ou dans l'étape 4'), le composé (VII) ou le composé (XIX) ainsi obtenu est mis en réaction avec un composé de formule (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh), (VIIIi), (VIIIj) ; dans l'étape 1\*), le composé (XIX\*) est mis en réaction avec un composé de formule (VIII\*). La réaction s'effectue dans un



5 solvant inerte tel que le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, le chlorure de méthylène, le toluène, l'isopropanol ou un mélange de ces solvants et en présence ou en l'absence d'une base. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine ou parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium. En l'absence de base, la réaction s'effectue en utilisant un excès du composé de formule (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIf), (VIIIg), (VIIIh), (VIIIi), (VIIIj), (VIII\*) et éventuellement en présence d'un iodure de métal alcalin tel que l'iodure de potassium ou l'iodure de sodium. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

10 Dans l'étape 5') de la variante ou dans l'étape 2\*), on déprotège le composé de formule (XX) obtenu ou le composé de formule (XX\*) obtenu, selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

15 On obtient finalement après déprotections éventuelles des groupes hydroxyles ou des groupes aminés, ou transformation éventuelle de X<sub>1</sub> en X<sub>1</sub> les composés de formule (I) selon l'invention.

Les composés de formule (I) ou (I\*) sont isolés sous forme de base libre ou de sel selon les techniques classiques.

20 Ainsi lorsque le composé de formule (I) ou (I\*) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans un alcool tel que le propan-2-ol ou dans l'acétone ou dans le dichlorométhane ou dans l'acétate d'éthyle, avec une solution de l'acide choisi dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

25 Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le naphthalène-2-sulfonate, le benzènesulfonate.

30 A la fin de la réaction, les composés de formule (I) ou (I\*) peuvent être isolés sous forme d'un de leurs sels, par exemple le chlorhydrate ; dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

35

Les composés de formule (II) s'obtiennent par des méthodes connues en particulier celles qui sont décrites dans les demandes de brevet EP-A-0428434, EP-A-0474561, EP-A-0512901.

5 De façon particulière on peut préparer un composé de formule (II) dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ensemble constituent un groupe  $-(CH_2)_3-$  et E représente un hydrogène selon le SCHEMA 1 ci-après :

10

15

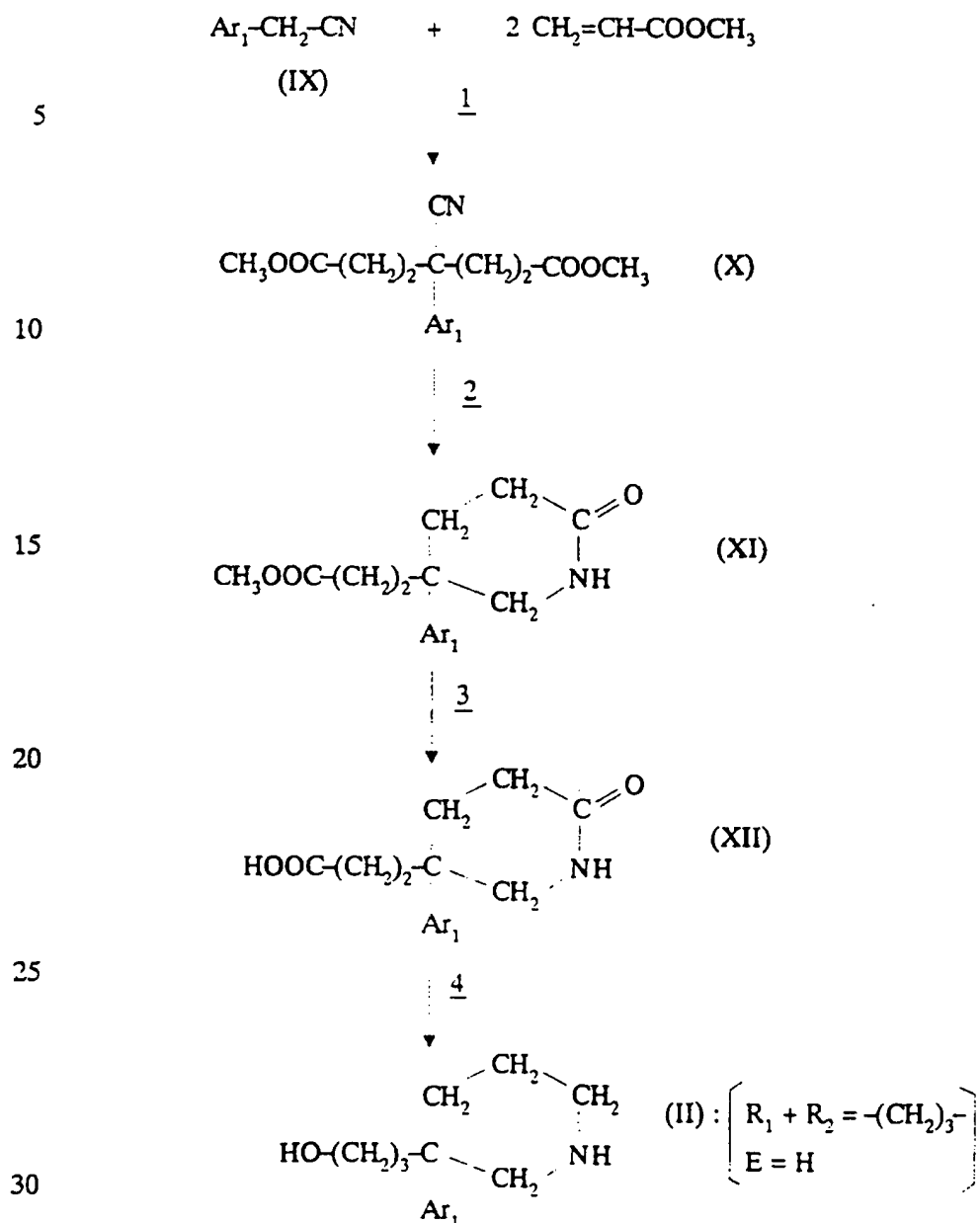
20

25

30

35

## SCHEMA 1



35

A l'étape 1, la réaction d'un composé de formule (IX) avec l'acrylate de méthyle en présence d'une base telle que le Triton®B ou le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) permet d'obtenir le composé de formule (X). La réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le 1,4-dioxane ou le tétrahydrofurane et à une température comprise entre 60°C et la température de reflux du solvant.

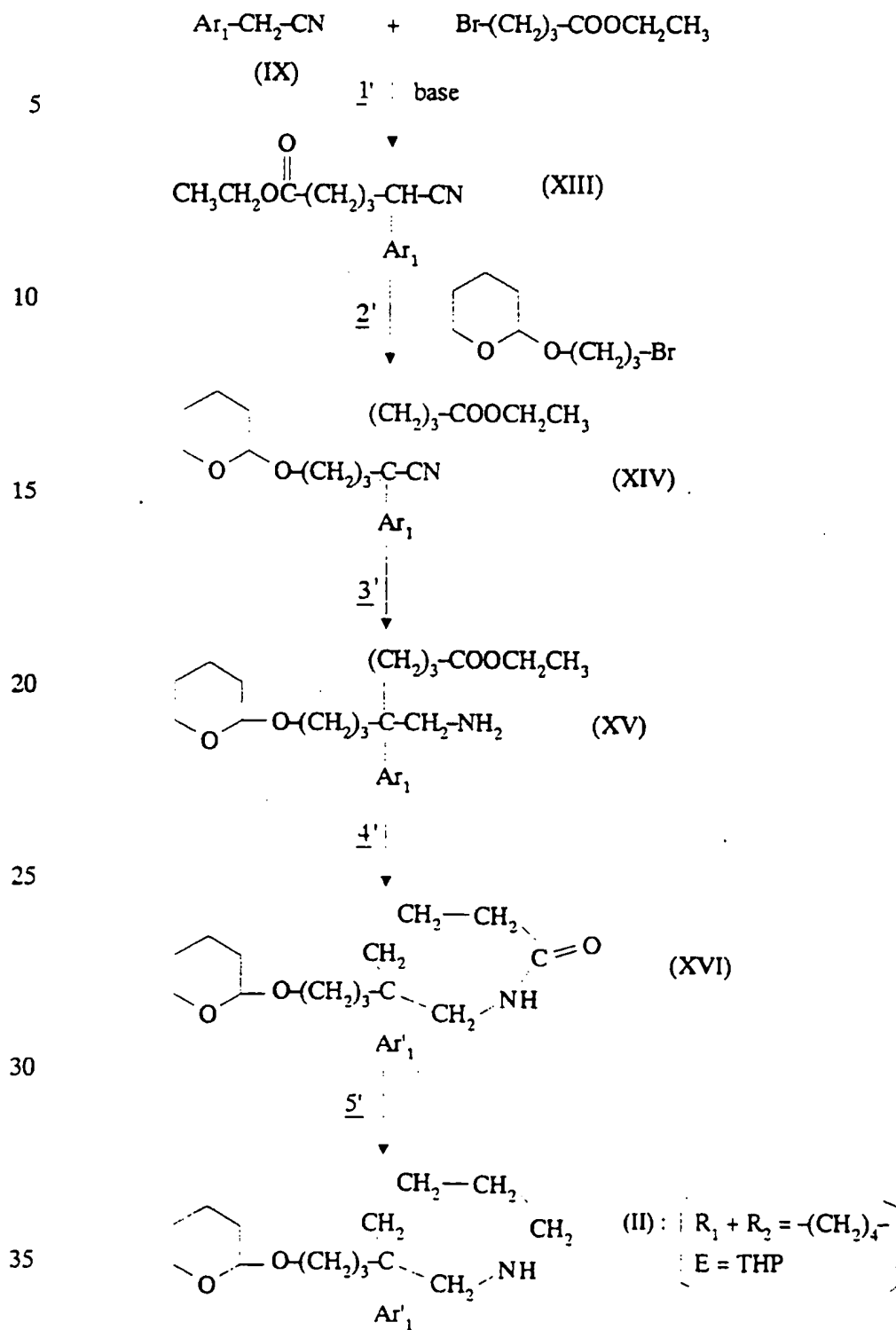
A l'étape 2, le composé de formule (X) est soumis à une hydrogénation en présence d'un catalyseur tel que le nickel de Raney® pour obtenir le composé de formule (XI). La réaction s'effectue dans un solvant inerte tel qu'un alcanol, de préférence l'éthanol ou le 2-méthoxyéthanol, à une température comprise entre la température ambiante et 60°C et à une pression comprise entre la pression atmosphérique et 20 bars.

A l'étape 3, le composé de formule (XI) est soumis à une hydrolyse en milieu alcalin en utilisant par exemple une hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium, ou l'hydroxyde de potassium dans un solvant tel que l'eau, le méthanol ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Le composé de formule (XII) ainsi obtenu est réduit à l'étape 4 pour conduire au composé de formule (II) attendu. La réduction s'effectue au moyen d'un agent réducteur tel que l'hydruire d'aluminium et de lithium, l'hydruire de diisobutylaluminium, ou le borane dans le THF, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le 1,2-diméthoxyéthane ou le toluène à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

De façon particulière on peut préparer un composé de formule (II) dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- et E représente le groupe O-protecteur tétrahydropyran-2-yle (THP) selon le SCHEMA 2 ci-après.

**SCHEMA 2**



A l'étape 1' du SCHEMA 2, on traite un composé de formule (IX) par une base forte telle que l'hydrure de sodium, le diisopropylamidure de lithium ou le *tert*-butylate de potassium pour fournir un carbanion qui est mis en réaction avec le 4-bromobutanoate d'éthyle pour obtenir le composé de formule (XIII).

5 La réaction s'effectue dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, 1,2-diméthoxyéthane par exemple) ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) ou un hydrocarbure aromatique (toluène, xylène par exemple) à une température comprise entre -70°C et +60°C.

10 A l'étape 2', la réaction du composé de formule (XIII), avec le 2-(3-bromopropoxy)tétrahydropyrane en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium, le diisopropylamidure de lithium ou le *tert*-butylate de potassium selon les conditions opératoires décrites à l'étape 1' ci-dessus, permet d'obtenir le composé de formule (XIV).

15 Le dérivé nitrile de formule (XIV) est réduit à l'étape 3' pour obtenir l'amine primaire de formule (XV). la réduction s'effectue au moyen d'hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que le nickel de Raney®, dans un solvant inerte tel qu'un alcanol, le méthanol par exemple, seul ou en mélange avec une solution saturée d'ammoniac dans le même solvant et à une température comprise entre la température ambiante et 50°C.

20 A l'étape 4', on obtient le composé cyclisé de formule (XVI) par chauffage à reflux d'une solution du composé de formule (XV) dans un solvant aromatique tel que le toluène ou le xylène.

A l'étape 5', on réduit le composé de formule (XVI) pour obtenir le composé de formule (II) attendu. La réduction s'effectue au moyen d'un agent réducteur tel que l'hydrure d'aluminium et de lithium, l'hydrure de diisobutylaluminium, le borohydrure de sodium, le borane dans le THF, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, l'éther diéthylique, le 1,2-diméthoxyéthane ou le toluène à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

25 Les composés de formule (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe) ou (III\*) sont connus ou préparés par des méthodes connues.

30 Les pipéridines de formule (VIIIa) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans EP-A-0428434, EP-A-0474561, EP-A-0512901 et EP-A-0515240.

On peut également préparer les pipéridines de formule (VIIIa) par des méthodes bien connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans les publications  
35 suivantes :

J. Heterocyclic. Chem., 1986, 23, 73-75 ;

J. Chem. Soc., 1950, 1469 ;

J. Chem. Soc., 1945, 917 ;

J. Pharm. Sci., 1972, 61, 1316-1317 ;

5 J. Org. Chem., 1957, 22, 1484-1489 ;

Chem. Ber., 1975, 108, 3475-3482.

Les composés de formule (VIIIa) sont généralement préparés sous forme protégée sur l'azote de la pipéridine ; après une étape de déprotection, on obtient les composés de formule (VIIIa) eux-mêmes.

10 On indiquera ci-après, à titre d'exemples, différents procédés pour l'obtention des composés de formule (VIIIa) dans lesquelles, sauf stipulation contraire, les différents substituants sont tels que définis pour la formule (I).

Par exemple, lorsque dans une pipéridine de formule (VIIIa), Ar<sub>2</sub> représente un groupe pyrid-2-yle, X'<sub>1</sub> est l'hydroxyle et x est zéro, on fait réagir la 2-bromopyridine  
15 sur la N-benzyl-4-pipéridone dans un solvant en présence de butyllithium pour préparer la N-benzyl-4-hydroxy-4-(pyrid-2-yl)pipéridine puis, par déprotection en milieu basique, on obtient la 4-hydroxy-4-(pyrid-2-yl)pipéridine.

Par ailleurs, on prépare un composé de formule (VIIIa) dans laquelle X'<sub>1</sub> représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente l'hydrogène et m est un  
20 ou respectivement deux, par réduction d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle X'<sub>1</sub> représente un méthoxycarbonyl ou respectivement un méthoxycarbonylméthyle selon la méthode décrite dans Chem. Ber., 1975, 108, 3475-3482.

On peut également préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle X'<sub>1</sub> représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle par  
25 alkylation d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle X'<sub>1</sub> représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

On peut également préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle X'<sub>1</sub> représente un groupe -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente l'hydrogène par  
30 réaction d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle X'<sub>1</sub> représente un benzoyloxy- avec l'éthylèneglycol en présence d'un acide tel que l'acide sulfurique.

Par une réaction identique et en utilisant un 2-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxyéthanol, on prépare les composés de formule (VIIIa) dans laquelle X'<sub>1</sub> représente un groupe  
-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle.

Par action de l'acide formique sur un composé de formule (VIIIa) dans laquelle X'<sub>1</sub> représente un groupe -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH on prépare les composés de formule (VIIIa)  
35 dans laquelle X'<sub>1</sub> représente un groupe -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub>

représente un formyle. Par action d'un chlorure d'acide en  $C_2-C_8$  et en présence d'une base telle que la triéthylamine, on prépare les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-O-CH_2CH_2-OR_6$  dans lequel  $R_6$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle.

5 Les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_n-SR_7$  ou un groupe  $-CH_2-S(O)_j-(C_1-C_7)$ alkyle sont connus ou préparés par des méthodes connues, telles que celles décrites dans WO 95/12577.

10 Par action d'un chlorure d'acide  $R_5COCl$  ( $R_5$  différent de l'hydrogène) sur un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-OH$  et en présence d'une base telle que la triéthylamine, on prépare les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-OCOR_5$  ( $R_5$  différent de l'hydrogène).

15 Par action de l'acide formique sur un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-OH$ , on prépare les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-OCOR_5$  dans lequel  $R_5$  représente l'hydrogène.

20 Par action d'un chlorure de carbamoyle  $(C_1-C_7)alkyl-NHCOCl$  sur les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-OH$ , on obtient les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $(C_1-C_7)alkyl-NHCOO-(CH_2)_m-$ . On prépare les mêmes composés par action d'un isocyanate  $(C_1-C_7)alkyl-N=C=O$  sur les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-OH$ .

25 Les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un hydroxyle et qui portent un groupe protecteur sur l'azote de la pipéridine, peuvent subir une réaction de Ritter par action de l'acétonitrile pour préparer les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  est un acétamido. Par hydrolyse en milieu acide, on prépare ensuite les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  est un groupe  $-NR_8R_9$  dans lequel  $R_8$  et  $R_9$  représentent chacun l'hydrogène.

30 On peut également préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-NR_8R_9$  dans lequel  $R_8$  et  $R_9$  représentent chacun l'hydrogène par hydrolyse en milieu acide fort, par exemple l'acide chlorhydrique, d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe isocyanato.

35 Pour préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-NR_8R_9$  dans lequel  $R_8$  représente l'hydrogène et  $R_9$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle, ou respectivement un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ou un benzyle on peut effectuer une réduction d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente



un groupe  $-NR_{12}COR_{13}$  dans lequel  $R_{12}$  représente l'hydrogène et  $R_{13}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_6)$ alkyle, ou respectivement un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ou un phényle. La réaction s'effectue au moyen d'un agent réducteur tel que l'hydrure d'aluminium et de lithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à la température de reflux du solvant.

Par une réaction identique on peut préparer les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-NR_8R_9$  dans lequel  $R_8$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle à partir des composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-NR_{12}COR_{13}$  dans lequel  $R_{12}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle.

On prépare un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-NR_8R_9$  dans lequel  $R_8$  et  $R_9$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle, par application ou adaptation de la réaction de Bruylants (Bull. Soc. Chim. Belges, 1924, 33, 467 et Tetrahedron Letters, 1988, 29 (52), 6827-6830).

Pour préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-CH_2-NR_{10}R_{11}$  dans lequel  $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent chacun l'hydrogène, on effectue la réduction d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un cyano. Cette réduction s'effectue selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art.

On prépare un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-CH_2-CH_2-NR_{10}R_{11}$  dans lequel  $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent chacun un hydrogène, à partir d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-CH_2-CH_2-OH$ , par application ou adaptation de la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1989, 32, 391-396.

On peut préparer les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_p-NR_{10}R_{11}$  dans lequel  $R_{10}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{11}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle, un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ou un benzyle par réduction d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_p-NR_{14}C(=W_1)R_{16}$  dans lequel  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle,  $R_{16}$  représente un hydrogène, un  $(C_1-C_6)$ alkyle, un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ou un phényle et  $W_1$  représente un atome d'oxygène.

Les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-NR_{12}COR_{13}$  dans lequel  $R_{12}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{13}$  représente l'hydrogène ou respectivement un  $(C_1-C_7)$ alkyle, un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle éventuellement substitué, un phényle, un benzyle, un vinyle, un pyridyle, un furyle, un thiényle, un pyrrolyle ou un imidazolyle, s'obtiennent par action de l'acide

formique dans l'anhydride acétique ou respectivement d'un chlorure d'acide approprié  $R_{13}COCl$ , en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-NHR_{12}$ . De façon particulière, on peut préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-NR_{12}COR_{13}$  dans lequel  $R_{13}$  représente un radical éthyle par hydrogénation, en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe acryloylamino ou acryloyl-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylamino.

On prépare un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-NR_{12}COR_{13}$  dans lequel  $R_{12}$  et  $R_{13}$  ensemble représentent un groupe  $-(CH_2)_3-$  ou  $-(CH_2)_4-$  par application ou adaptation de la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1985, 28, 46-50.

On prépare un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-NR_{14}COCOR_{15}$  dans lequel  $R_{15}$  représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy par réaction d'un composé de formule  $Cl-COCOR_{15}$  avec un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-NHR_{14}$ .

Les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_p-NR_{14}C(=W_1)R_{16}$  dans lequel  $W_1$  représente un atome d'oxygène,  $p$  est 1 ou 2,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et  $R_{16}$  représente un hydrogène ou respectivement, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle, un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué, un vinyle, un furyle, un thiényle, un pyrrolyle ou un imidazolyle, s'obtiennent par action, de l'acide formique dans l'anhydride acétique ou respectivement d'un chlorure d'acide approprié  $R_{16}COCl$  en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-CH_2-NHR_{14}$  ou  $-CH_2-CH_2-NHR_{14}$ .

On obtient un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_p-NR_{14}C(=W_1)R_{16}$  dans lequel  $W_1$  représente un atome de soufre à partir d'un composé de formule (VIIIa) correspondant, protégé sur l'azote de la pipéridine, et dans lequel  $W_1$  représente un atome d'oxygène par réaction avec du pentasulfure de phosphore ou avec le réactif de Lawesson, le 2,4-bis(4-méthoxyphényl)-1,3-dithia-2,4-disphosphétane-2,4-disulfure, suivi de la déprotection de l'azote de la pipéridine.

Par action d'un chloroformiate de formule  $ClCOOR_{17}$  sur un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-NHR_{14}$ , en présence d'une base telle que la triéthylamine, on prépare un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-NR_{14}COOR_{17}$ .

On peut également préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-NR_{14}COOR_{17}$  dans lequel  $m = 0$  et  $R_{14}$  représente l'hydrogène par action d'un composé  $R_{17}OH$  avec un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe isocyanato,  $(-N = C = O)$ .

5 On prépare un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe isocyanato à partir d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un carboxy selon la méthode décrite dans Organic Synthesis, 51, 48-52.

Par action d'un chlorure de sulfonyle  $ClSO_2R_{18}$  sur un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-NHR_{14}$ , en présence d'une  
10 base telle que la triéthylamine, on prépare un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{18}$ .

De même par action d'un isocyanate de formule  $R_{20}N=C=O$  dans laquelle  $R_{20}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle, on prépare les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-NR_{14}CONR_{19}R_{20}$  dans lequel  $R_{19}$  représente un  
15 hydrogène et  $R_{20}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle.

Par action d'un chlorure de carbamoyle de formule  $ClCONR_{19}R_{20}$ , on prépare les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-NR_{14}CONR_{19}R_{20}$  dans lequel  $R_{19}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle.

On peut également obtenir un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-NR_{14}CONR_{19}R_{20}$  par action d'un composé  $HNR_{19}R_{20}$  avec un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un  
20 groupe  $-(CH_2)_m-NR_{14}COOR_{17}$  dans lequel  $R_{17}$  représente un phényle.

On peut aussi préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-NR_{14}CONR_{19}R_{20}$  dans lequel  $m = 0$  et  $R_{14}$  représente l'hydrogène par action d'un composé  $NHR_{19}R_{20}$  avec un composé de formule (VIIIa)  
25 dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe isocyanato.

Par réaction d'un composé de formule (VIIIa), protégé sur l'azote de la pipéridine, dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-NR_{14}CONR_{19}R_{20}$  avec du pentasulfure de phosphore ou avec le réactif de Lawesson, on prépare un composé de  
30 formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_m-NR_{14}C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  dans lequel  $W_1$  est un atome de soufre.

Pour préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-CONR_{19}R_{20}$ , on fait réagir un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un carboxy avec un composé de formule  $HNR_{19}R_{20}$  selon les méthodes  
35 bien connues de l'homme de l'art.

De même, on prépare les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CONR}_{19}\text{R}_{20}$ , par réaction d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{COOR}_{21}$  dans lequel  $\text{R}_{21}$  représente l'hydrogène avec un composé  $\text{HNR}_{19}\text{R}_{20}$ .

5 Selon les méthodes précédemment citées, on prépare un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$  dans lequel  $\text{W}_1$  représente un atome de soufre à partir d'un composé de formule (VIIIa) correspondante dans laquelle  $\text{W}_1$  représente un atome d'oxygène.

10 On peut préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un carboxy par hydrolyse d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un cyano selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

On peut préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un carboxyméthyle selon la méthode décrite dans Chem. Ber., 1975, 108, 3475-3482.

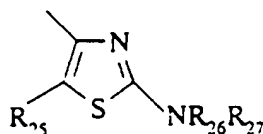
15 On peut préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alcoxycarbonyl ou respectivement un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alcoxycarbonylméthyle à partir d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un carboxy ou respectivement un carboxyméthyle, par réaction d'estérification selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art.

20 De façon particulière, pour préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $\text{Ar}_2$  représente un radical phényle éventuellement substitué,  $x$  est un et  $X'_1$  représente un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alcoxycarbonyl, on fait réagir une 4- $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alcoxycarbonylpipéridine protégé avec un halogénure de benzyle éventuellement substitué en présence d'une base telle que l'hydruide de sodium, le *tert*-butylate de potassium ou le diisopropylamidure de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le  
25 N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre  $-78^\circ\text{C}$  et la température ambiante. Après une étape de déprotection, on obtient le composé de formule (VIIIa) attendu.

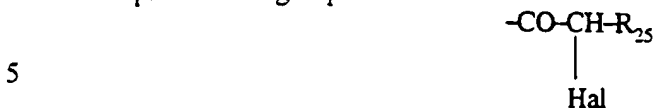
30 On prépare un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NR}_{22}-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$  par réaction d'une hydrazine  $\text{HNR}_{22}-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$  avec un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un chloroformyle.

Pour préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe :

35

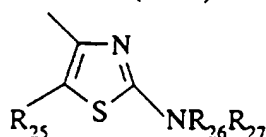


dans lequel  $R_{26}$  et  $R_{27}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle, on fait réagir un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe



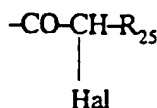
dans lequel Hal représente un atome d'halogène de préférence le brome, avec une thiourée dans laquelle un des groupes amino est libre ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles.

10 On prépare un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe



15 dans lequel  $R_{27}$  représente un formyle ou respectivement un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle par réaction de l'acide formique dans l'anhydride acétique ou respectivement d'un chlorure d'acide  $(C_1-C_7)$ alkyl-COCl en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur le composé de formule (VIIIa) ci-dessus protégé sur l'azote de la pipéridine et dans laquelle  $R_{27}$  représente l'hydrogène. Après une étape de déprotection on obtient le composé attendu.

20 Le composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe



25 dans lequel Hal représente un atome de brome s'obtient par bromation selon les méthodes classiques d'un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-CO-CH_2-R_{25}$ .

On peut préparer un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe



35 par réaction d'un composé de formule (VIIIa) protégé dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe carbazoyle ( $-CONH-NH_2$ ) avec le bromure de cyanogène selon la méthode décrite dans J. Org. Chem., 1961, 26, 88-95. Le composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe carbazoyle s'obtient par réaction de l'hydrazine avec

un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un chloroformyle, lui-même obtenu par réaction du chlorure de thionyle avec un composé de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un carboxy.

5 Les pipérazines de formule (VIIIb) sont connues ou préparées par des méthodes connues telles que celles décrites dans EP-A-0428434.

Les pipéridines de formule (VIIIc) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans WO 94/10146.

Les pipéridines de formule (VIId) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans EP-A-0625509.

10 Les pipéridines de formule (VIIIe) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans EP-A-0630887.

Les pipéridines de formule (VIIf) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans WO 94/26735.

15 Les composés de formule (VIIIg) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans WO 94/29309.

Les pipéridines de formule (VIIIh) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans WO 95/05377.

Les pipéridines de formule (VIIIi) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans WO 95/12577.

20 Les pipéridines de formule (VIIIj) sont connues ou préparées par des méthodes connues.

En particulier, les pipéridines de formule (VIIIj) dans laquelle  $J'_6$  représente un

groupe  $W_{25}-C$

25  $X'_1$

dans lequel  $X'_1$  est autre que l'hydrogène et  $W_{25}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle ou un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, se préparent selon les modes opératoires décrits ci-dessus pour la préparation des pipéridines de formule (VIIIa).

Pour préparer une pipéridine de formule (VIIIj) dans laquelle  $J'_6$  représente un

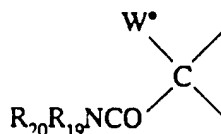
30 groupe  $W_{25}-C$

$X'_1$

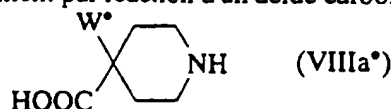
35 dans lequel  $W_{25}$  représente un groupe  $-NR_{79}R_{80}$  et  $X'_1$  représente un cyano, on effectue une réaction de Strecker en faisant réagir une 1-benzylpipérid-4-one avec un composé de formule  $NHR_{79}R_{80}$  en présence de cyanure de sodium. Après une étape de déprotection, on obtient le composé de formule (VIIIj) attendue. Par hydrolyse en

milieu fort du groupe cyano, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, on obtient les pipéridines correspondantes de formule (VIIIj) dans laquelle  $X'_1$  représente un carboxy. Ces dernières permettent d'obtenir les pipéridines correspondantes de formule (VIIIj) dans laquelle  $X'_1$  représente un  $(C_1-C_7)$ alcoxycarbonyle ou respectivement un groupe  $-CONR_{19}R_{20}$  selon les méthodes connues de l'homme de l'art, par exemple par estérification ou respectivement selon les méthodes du couplage peptidique.

Les pipéridines de formule (VIII\*) sont également connues ou peuvent être préparées selon des méthodes connues. Particulièrement, lorsque  $J^*$  représente un groupe de structure :

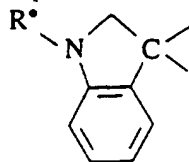


la pipéridine de formule (VIII\*) est préparée selon une des méthodes décrites ci-dessus pour les composés de formule (VIIIa) dans laquelle  $X'_1$  représente un groupe  $-CONR_{19}R_{20}$ , notamment par réaction d'un acide carboxylique de formule :



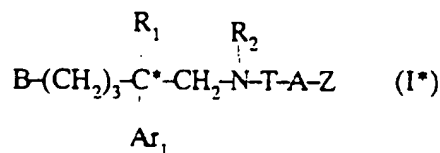
avec un amine de formule  $NHR_{19}R_{20}$ .

Lorsque  $J^*$  représente un groupe de structure :



la pipéridine de formule (VIII\*) est préparée selon des méthodes décrites dans WO 94/29309.

Les énantiomères des composés selon l'invention, de formule :



dans laquelle :

- "\*" signifie que l'atome de carbone ainsi marqué a la configuration absolue (+) ou (-) déterminée ;
  - $R_1$ ,  $R_2$ ,  $Ar_1$ , T, A, Z et B sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;
- ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques ;

sont des composés nouveaux qui font partie de l'invention.

La résolution des mélanges racémiques des composés de formule (I) permet d'isoler les énantiomères de formule (I\*). Il est cependant préférable d'effectuer le dédoublement des mélanges racémiques à partir d'un composé intermédiaires utile pour la préparation d'un composé de formule (I) tel que décrit dans les demandes de brevet :

EP-A-0474561, EP-A-0512901, EP-A-0591040 et EP-A-0612716.

Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'iode ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium, le carbone-14 ou l'iode-125. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligand de récepteurs.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs aux tachykinines a été évaluée in vitro par plusieurs essais biochimiques utilisant des radioligands :

1\*) La liaison de [ $^{125}$ I] BH-SP (Substance P marquée à l'iode 125 à l'aide du réactif de Bolton-Hunter) aux récepteurs NK<sub>1</sub> du cortex de rat, de l'iléon de cobaye et des cellules lymphoblastiques humaines.

2\*) La liaison [ $^{125}$ I] His-NK<sub>A</sub> aux récepteurs NK<sub>2</sub> de vessie de rat ou la liaison [ $^{125}$ I]NPY aux récepteurs NK<sub>2</sub> de l'iléon de cobaye.

3\*) La liaison [ $^{125}$ I] His [MePhe<sup>7</sup>] NK<sub>B</sub> aux récepteurs NK<sub>3</sub> du cortex cérébral de rat, du cortex cérébral de cobaye et du cortex cérébral de gerbille ainsi qu'aux récepteurs clonés NK<sub>3</sub> humains exprimés par des cellules CHO (Buell et al., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

Les essais ont été effectués selon X. Emonds-Alt et al. (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413).

Les composés selon l'invention inhibent fortement la liaison de [ $^{125}$ I]His[MePhe<sup>7</sup>] NK<sub>B</sub> aux récepteurs NK<sub>3</sub> du cortex cérébral de cobaye et de gerbille ainsi qu'aux récepteurs clonés NK<sub>3</sub> humain : la constante d'inhibition K<sub>i</sub> est généralement inférieure à 5.10<sup>-9</sup>M. Pour les mêmes composés on a constaté que la constante d'inhibition (K<sub>i</sub>) pour les récepteurs NK<sub>3</sub> du cortex cérébral de rat est généralement supérieure à 10<sup>-8</sup>M et que la constante d'inhibition (K<sub>i</sub>) pour le récepteur NK<sub>2</sub> du duodénum de rat et les récepteurs NK<sub>1</sub> du cortex de rat est généralement supérieure ou égale à 10<sup>-7</sup> M.

Les composés selon la présente invention ont également été évalués in vivo sur deux modèles animaux.

Chez le gerbille, un comportement de rotation est induit par administration intrastriatale d'un agoniste spécifique du récepteur NK<sub>3</sub> : le senktide ; on a constaté



qu'une application unilatérale de senktide dans le striatum de gerbille conduit à de fortes rotations contralatérales qui sont inhibées par les composés selon l'invention administrés soit par voie intrapéritonéale, soit par voie orale.

5 Ce résultat montre que les composés selon l'invention passent la barrière hémato-méningée et qu'ils sont susceptibles de bloquer, au niveau du système nerveux central, l'action propre aux récepteurs NK<sub>3</sub>. Ils pourront ainsi être utilisés pour le traitement de toute pathologie centrale NK<sub>3</sub> dépendante, tel que les maladies psychiatriques, ou de toute pathologie médiée au niveau central par le récepteur NK<sub>3</sub>, telle que les maladies psychosomatiques.

10 Chez le cobaye, une injection de senktide par voie intraveineuse ou intracérébroventriculaire induit une hypertension qui est supprimée par l'administration par voie orale ou intraveineuse des composés selon l'invention.

15 Ce résultat montre que les composés selon l'invention agissent au niveau cardiovasculaire et qu'ils sont capables de bloquer l'action propre aux récepteurs NK<sub>3</sub> à ce niveau, notamment l'hypertension (Nakayama et al., Brain Res. 1992, 595 339-342, Takano and Kamiya, Asia Pacific. J. Pharmacol., 1991, 6, 341-346, Saigo et al., Neuroscience Letters, 1993, 159, 187-190).

20 Chez le cobaye, une inhalation, par exemple, de Substance P induit une hyperactivité bronchique à l'acétylcholine ainsi qu'une hypersensibilité à l'histamine par exemple de l'extravasation plasmatique. Un antagoniste NK<sub>3</sub> bloque ces deux processus caractéristiques des pathologies respiratoires comme l'asthme.

Dans ces tests, les composés selon l'invention sont actifs à des doses variant de 0,1 mg à 30 mg par kg par voie orale, intraveineuse ou intrapéritonéale.

25 Les composés de la présente invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

30 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ayant une affinité très forte pour le récepteur NK<sub>3</sub> humain, caractérisée par une constante d'inhibition K<sub>i</sub> généralement inférieure à 5.10<sup>-9</sup>M dans les études de fixation du ligand.

35 Les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, préférentiellement à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par

jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

5 Les maladies pour le traitement desquelles les composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés, sont par exemple les maladies associés à un dysfonctionnement des systèmes dopaminergiques telle que la schizophrénie, la maladie de Parkinson, les maladies associés à un dysfonctionnement des systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques tels que l'anxiété, les troubles de la vigilance, de l'humeur, ainsi que les maladies épileptiques de toute forme et en particulier le Grand Mal, la démence, les maladies neurodégénératives, et les maladies  
10 périphériques dans lesquelles la participation du système nerveux central et/ou du système nerveux périphérique se fait par l'intermédiaire de la neurokinine B agissant comme neurotransmetteur ou neuromodulateur tels que la douleur, la migraine, l'inflammation aigue ou chronique, les troubles cardiovasculaires en particulier l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, et les troubles du rythme, les troubles  
15 respiratoires (asthme, rhinite, toux, bronchites, allergies, hypersensibilité), les troubles du système gastrointestinal tels que ulcère oesophagique, colite, désordres liés au stress (stress-related disorders), syndrome du colon irritable (IBS), hypersécrétion acide (acidic secretion), emesis/nausée (consécutive à la chimiothérapie ou post opératoire, due au mal du transport ou aux troubles vestibulaires), les troubles du système urinaire  
20 (incontinence, vessie neurologique), les maladies du système immunitaire (arthrite rhumatoïde), et plus généralement toute pathologie neurokinine B dépendante.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être  
25 administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-  
30 cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou  
35 analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose de divers polymères ou

d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

5 On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycerol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

10 Une préparation sous forme de sirop ou d'éllixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

15 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

20 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

25 Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant en outre, par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif, seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

30 Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

35 Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu,

par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 2,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

5 Les compositions susdites peuvent également renfermer d'autres produits actifs utiles pour la thérapeutique souhaitée tels que, par exemple, des bronchodilatateurs, des antitussifs ou des antihistaminiques.

Grâce à leur très forte affinité pour le récepteur NK<sub>3</sub> humain et à leur grande sélectivité, les composés selon l'invention pourront être utilisés, sous forme radiomarquée comme réactifs de laboratoire.

10 Par exemple, ils permettent d'effectuer la caractérisation, l'identification et la localisation du récepteur NK<sub>3</sub> humain dans des coupes de tissus, ou du récepteur NK<sub>3</sub> chez l'animal entier par autoradiographie.

Les composés selon l'invention permettent également d'effectuer le tri ou screening des molécules en fonction de leur affinité pour le récepteur NK<sub>3</sub> humain. On opère alors par une réaction de déplacement du ligand radiomarqué, objet de la présente invention de son récepteur NK<sub>3</sub> humain.

Dans les Préparations et dans les exemples on utilise les abréviations suivantes :

Me, OMe : méthyle, méthoxy  
Et, OEt : éthyle, éthoxy  
EtOH : éthanol  
MeOH : méthanol  
Ether : éther diéthylique  
Ether iso : éther diisopropylique  
DMF : diméthylformamide  
DMSO : diméthylsulfoxyde  
DCM : dichlorométhane  
THF : tétrahydrofurane  
AcOEt : acétate d'éthyle  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : carbonate de potassium  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : carbonate de sodium  
KHCO<sub>3</sub> : hydrogénocarbonate de potassium  
NaHCO<sub>3</sub> : hydrogénocarbonate de sodium  
NaCl : chlorure de sodium  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : sulfate de sodium  
MgSO<sub>4</sub> : sulfate de magnésium

NaOH : soude

AcOH : acide acétique

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : acide sulfurique

HCl : acide chlorhydrique

5 éther chlorhydrique : solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther

BOP : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium hexafluoro-phosphate

KCN : cyanure de potassium

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

10 NH<sub>4</sub>Cl : chlorure d'ammonium

F : point de fusion

Eb : point d'ébullition

TA : température ambiante

silice H : gel de silice 60H commercialisé par Merck (DARMSTADT)

15 RMN : résonnance magnétique nucléaire

δ : déplacement chimique

s : singulet

se : singulet élargi

sd : singulet dédoublé

20 d : doublet

t : triplet

qd : quadruplet

sept : septuplet

mt : multiplet

25 m : massif

#### PREPARATION 1.1

Chlorhydrate de 4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-carboxypipéridine.

30 A une solution de 10 g d'acide isonipécotique dans 100 ml de dioxane on ajoute 8,6 g de triéthylamine, 20 ml d'eau et chauffe à 60°C. On ajoute ensuite goutte à goutte 20,25 g de di-*tert*-butylcarbonate, laisse 1 heure sous agitation à 60°C et chauffe à reflux pendant 30 minutes. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, acidifie à pH = 3 par ajout d'une solution d'HCl 2N et essore le précipité formé. On obtient 17 g du produit attendu.

35 B) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine.

A une solution de 0,77 g de pyrrolidine dans 20 ml de DCM on ajoute 1,32 g de triéthylamine, 2,5 g du composé obtenu à l'étape précédente puis 5,31 g de BOP et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH à 10 %, à l'eau, par une solution tampon pH = 2, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,25 g du produit attendu.

C) Chlorhydrate de 4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine.

A une solution de 2,25 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml de MeOH on ajoute 20 ml d'une solution d'HCl 6N et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le solvant, reprend le résidu à l'acétone et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,75 g du produit attendu après cristallisation dans l'AcOEt.

#### PREPARATION 1.2

Dichlorhydrate de 4-carbamoyl-4-(pipérid-1-yl)pipéridine.

A) 1-Benzyl-4-cyano-4-(pipérid-1-yl)pipéridine.

A une solution de 18,9 g de 1-benzylpipérid-4-one, 12,16 g de chlorhydrate de pipéridine dans 25 ml de MeOH et 25 ml d'eau on ajoute, goutte à goutte, à TA une solution de 5,3 g de cyanure de sodium dans 20 ml d'eau et laisse 48 heures sous agitation à TA. On essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On obtient 27 g du produit attendu.

B) 1-Benzyl-4-carbamoyl-4-(pipérid-1-yl)pipéridine.

On ajoute 10 g du composé obtenu à l'étape précédente à 50 ml d'acide sulfurique à 95 % et chauffe à 100°C pendant 45 minutes. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur 100 g de glace, ajoute en refroidissant 250 ml de DCM, sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On recristallise le produit solide obtenu dans 300 ml du mélange acétonitrile/toluène (65/35 ; v/v). On obtient 9,7 g du produit attendu, F = 150-160°C.

C) Dichlorhydrate de 4-carbamoyl-4-(pipérid-1-yl)pipéridine.

A une solution de 9,7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de MeOH on ajoute 10 g de formiate d'ammonium, 2,5 g de palladium sur charbon à 5 % et laisse 2 heures sous agitation à TA. On filtre sur Célite® et évapore sous vide le filtrat. On dissout le résidu dans une solution d'HCl 2N, alcalinise à pH = 13 par ajout d'une solution de NaOH à 40 %, extrait au chloroforme, sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans un mélange MeOH/DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 5 g du produit attendu, F = 185°C.

#### PREPARATION 1.3

Chlorhydrate de 4-(acryloyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

A) 1-Benzyl-4-hydroxy-4-phénylpipéridine.

Ce composé est préparé par action du phényllithium sur la 1-benzylpipérid-4-one selon le procédé décrit dans EP-A-474561.

5 B) 4-Acétamido-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

Ce composé est préparé par action de l'acétonitrile sur le composé obtenu à l'étape précédente selon le procédé décrit dans EP-A-474561.

C) Dichlorhydrate de 4-amino-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

10 On chauffe à reflux pendant 48 heures un mélange de 50 g du composé obtenu à l'étape précédente, 90 ml d'une solution d'HCl concentrée dans 210 ml d'eau. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans un mélange EtOH/toluène et évapore sous vide les solvants. On dissout le résidu dans 100 ml de MeOH chaud, ajoute 500 ml d'acétone et laisse sous agitation en refroidissant au bain de glace. On essore les cristaux formés, les lave à l'acétone puis à l'éther et sèche. On  
15 obtient 48,9 g du produit attendu.

D) 1-Benzyl-4-(formylamino)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 48,9 g du composé obtenu à l'étape précédente et 25 g de formiate de sodium dans 340 ml d'acide formique, on ajoute goutte à goutte 110 ml d'anhydride acétique puis laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le  
20 mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, alcalinise par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait au DCM, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 38,8 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/pentane, F = 140°C.

E) 1-Benzyl-4-(méthylamino)-4-phénylpipéridine.

25 A une suspension de 12,5 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 100 ml de THF, on ajoute lentement une solution de 38,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 400 ml de THF et chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on ajoute au mélange réactionnel une solution de 5 ml de NaOH concentrée dans 45 ml d'eau, filtre les sels minéraux et concentre sous vide le filtrat.  
30 On obtient 38 g du produit attendu.

F) 4-(Acryloyl-N-méthylamino)-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

On refroidit à 0-5°C une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,5 ml de triéthylamine dans 40 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 0,5 ml de chlorure d'acryloyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à  
35 TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, après décantation lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 2N, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous

vide le solvant. On obtient 1,3 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther/pentane.

G) Chlorhydrate de 4-(acryloyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

On refroidit à 0°C une solution de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de 1,2-dichloroéthane, ajoute goutte à goutte 0,5 ml de chloroformiate de 1-chloroéthyle puis chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans 15 ml de MeOH, chauffe à reflux pendant 30 minutes et concentre sous vide. On obtient 0,65 g du produit attendu après cristallisation dans l'AcOEt.

#### PREPARATION 1.4

*p*-Toluènesulfonate de 4-(2-aminothiazol-4-yl)-4-phénylpipéridine, monohydrate.

A) Bromhydrate de 4-(2-bromoacétyl)-4-phénylpipéridine.

A une suspension de 11,98 g de chlorhydrate de 4-acétyl-4-phénylpipéridine dans 200 ml de DCM on ajoute rapidement à TA 8 g de brome et laisse une nuit sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel par ajout de 200 ml d'éther, essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 17,88 g du produit attendu après séchage sous vide.

B) *p*-Toluènesulfonate de 4-(2-aminothiazol-4-yl)-4-phénylpipéridine, monohydrate.

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 7,26 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,52 g de thiourée dans 150 ml d'EtOH. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, alcalinise à pH = 13 par ajout d'une solution de NaOH à 10 %, essore le précipité formé et le lave à l'eau puis à l'éther. On obtient 4,46 g du produit attendu sous forme de base libre après recristallisation dans l'EtOH. On dissout 1 g de la base dans l'acétone et ajoute 0,73 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate. On obtient 1,5 g du produit attendu cristallisé, F = 220-222°C.

#### PREPARATION 1.5

Chlorhydrate de 4-acétyl-4-benzylpipéridine.

A) 4-Cyanopipéridine.

On ajoute par petites portions 25 g d'isonipécotamide (ou pipéridine-4-carboxamide) à 70 ml de POCl<sub>3</sub> et chauffe à reflux pendant 4 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans de la glace, alcalinise à pH = 13 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait au DCM puis 4 fois à l'éther, sèche les phases organiques jointes sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide les solvants. On distille sous pression réduite l'huile obtenue. On obtient 6,4 g du produit attendu, Eb = 108-110°C sous 18 mm de mercure.



## B) 4-Cyano-1,4-dibenzylpipéridine.

On refroidit à  $-50^{\circ}\text{C}$  une solution de 15 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 250 ml de THF, ajoute goutte à goutte 190 ml d'une solution 1,5M de diisopropylamidure de lithium dans le cyclohexane et laisse 30 minutes sous agitation à  $-50^{\circ}\text{C}$ . Puis on ajoute 34 ml de bromure de benzyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. Après 3 heures à TA, on verse le mélange réactionnel sur un mélange de glace et d'HCl concentré, ajoute de l'éther, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On reprend le précipité dans de l'eau, alcalinise à  $\text{pH} = 13$  par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 31,7 g du produit attendu après cristallisation dans le pentane,  $F = 92^{\circ}\text{C}$ .

## C) Chlorhydrate de 4-acétyl-1,4-dibenzylpipéridine.

A une solution de 20 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 400 ml d'éther on ajoute 55 ml d'une solution 1,6M de méthyllithium dans l'éther et laisse 3 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée, après décantation sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 400 ml d'eau, ajoute 40 ml d'HCl concentré et chauffe à reflux pendant 2 heures. Après une nuit à TA, on essore le produit cristallisé formé et le lave avec un peu d'acétone puis à l'éther. On obtient 17,6 g du produit attendu après séchage,  $F = 246^{\circ}\text{C}$ .

## D) Chlorhydrate de 4-acétyl-4-benzylpipéridine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,3 g de palladium sur charbon à 10 % dans 50 ml d'EtOH et 10 ml d'eau. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On obtient 1,8 g du produit attendu après cristallisation dans l'acétone,  $F = 195^{\circ}\text{C}$ .

## PREPARATION 1.6

*p*-Toluènesulfonate de 4-(acétylamino)-4-benzylpipéridine.

## A) 1,4-Dibenzyl-4-carboxypipéridine.

A une solution de 25 ml d'eau, 25 ml d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré et 25 ml d'AcOH, on ajoute 6 g du composé obtenu à l'étape B de la PREPARATION 1.5 et chauffe à  $140^{\circ}\text{C}$  pendant 5 heures. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel sur de la glace, on amène à  $\text{pH} = 6,5$  par ajout d'une solution de NaOH concentrée et laisse sous agitation jusqu'à cristallisation. On essore le produit cristallisé et le lave à l'eau. On reprend le produit dans du MeOH, l'essore et le lave à l'éther. On obtient 3 g du produit attendu,  $F = 262^{\circ}\text{C}$ .

## B) 1,4-Dibenzyl-4-isocyanatopipéridine.

On chauffe à 60°C pendant 1 heure un mélange de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,6 g de pentachlorure de phosphore dans 40 ml de chloroforme. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans 40 ml d'acétone, ajoute une solution de 2 g d'azidure de sodium dans 5 ml d'eau et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide à TA, reprend le résidu à l'éther, lave la phase organique par une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , à l'eau, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 40 ml de toluène et chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous vide et obtient 2 g du produit attendu sous forme d'huile.

10 C) Dichlorhydrate de 4-amino-1,4-dibenzylpipéridine.

On chauffe à reflux pendant 45 minutes un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente et 20 ml d'HCl 8N. On concentre sous vide, dissout le résidu dans un minimum d'EtOH et verse dans de l'éther. On essore le précipité formé, le lave à l'éther et le sèche. On obtient 1 g du produit attendu,  $F = 199^\circ\text{C}$  (déc.).

15 D) 4-Acétylamino-1,4-dibenzylpipéridine.

A une solution de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,4 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM, on ajoute 0,23 ml de chlorure d'acétyle et laisse 15 minutes sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,75 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso,  $F = 134^\circ\text{C}$ .

20 E) *p*-Toluènesulfonate de 4-(acétylamino)-4-benzylpipéridine.

On laisse 48 heures sous agitation et sous atmosphère d'hydrogène un mélange de 0,746 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,44 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate, 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % dans 30 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 0,88 g du produit attendu sous forme de mousses.

PREPARATION 1.7

4-Benzyl-4-cyanopipéridine.

A) 4-Cyano-1-tritylpipéridine.

30 On refroidit à 5°C une solution de 6,4 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.5 dans 60 ml de DCM, ajoute 10,8 ml de triéthylamine puis lentement 18 g de chlorure de trityle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution tampon  $\text{pH} = 2$ , sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 19 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso,  $F = 206^\circ\text{C}$ .

35 B) 4-Benzyl-4-cyano-1-tritylpipéridine.

On refroidit à  $-50^{\circ}\text{C}$  une solution de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de THF, ajoute goutte à goutte 9,5 ml d'une solution 1,5M de diisopropylamide de lithium dans le cyclohexane et laisse 30 minutes sous agitation à  $-50^{\circ}\text{C}$ . Puis on ajoute 1,7 ml de bromure de benzyle et laisse 30 minutes sous agitation. On verse le mélange réactionnel dans un mélange glace/solution tampon pH = 2, extrait à l'éther, lave par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , et évapore sous vide le solvant. On obtient 5,69 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

C) 4-Benzyl-4-cyanopipéridine.

On chauffe à  $60^{\circ}\text{C}$  pendant 1 heure un mélange de 5,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 25 ml d'acide formique et 25 ml d'eau. Après refroidissement à TA, on filtre l'insoluble, le lave à l'eau et évapore sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'eau, alcalinise à pH = 13 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,5 g du produit attendu.

#### PREPARATION 1.8

*p*-Toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(éthoxycarbonylamino)pipéridine.

A) *p*-Toluènesulfonate de 1,4-dibenzyl-4-(éthoxycarbonylamino)pipéridine.

On chauffe à reflux pendant 24 heures un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape B de la PREPARATION 1.6 et 20 ml d'EtOH. On concentre sous vide, dissout l'huile obtenue dans 5 ml d'acétone, ajoute 0,55 g d'acide *para*-toluènesulfonique monohydrate puis de l'éther jusqu'à cristallisation. On essore les cristaux formés, les lave à l'éther et sèche. On obtient 1,38 g du produit attendu, F =  $154^{\circ}\text{C}$ .

B) *p*-Toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(éthoxycarbonylamino)pipéridine.

On laisse 24 heures sous agitation et sous atmosphère d'hydrogène un mélange de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,15 g de palladium sur charbon à 10 % et 20 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 1 g du produit attendu sous forme de mousses.

#### PREPARATION 1.9

*p*-Toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine.

A) 1,4-Dibenzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine.

A une solution de 2,2 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.6 et 2,5 ml de triéthylamine dans 50 ml de DCM, on ajoute 0,5 g de pyrrolidine puis 3,8 g de BOP et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et

évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans un mélange éther/HCl 1N, après décantation on alcalinise la phase aqueuse à pH = 13 par ajout de NaOH 1N, extrait au DCM, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,64 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 129°C.

B) *p*-Toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 0,64 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,33 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate, 0,1 g de palladium sur charbon à 10 % et 10 ml de EtOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On obtient 0,75 g du produit attendu sous forme de mousses.

#### PREPARATION 1.10

*p*-Toluènesulfonate de 4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

A) 4-(Acétyl-N-méthylamino)-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

On refroidit à 0-5°C une solution de 30 g du composé obtenu à l'étape E de la PREPARATION 1.3 et 16,5 ml de triéthylamine dans 300 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 8 ml de chlorure d'acétyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, par une solution de NaOH 2N, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 31,6 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/pentane, F = 104°C.

B) *p*-Toluènesulfonate de 4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène pendant 3 heures à 25°C et à pression atmosphérique un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,9 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate, 0,5 g de palladium sur charbon à 10 % et 80 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 5,7 g du produit attendu après cristallisation dans l'acétone, F = 165°C.

#### PREPARATION 1.11

4-Phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine, hémihydrate.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-carboxy-4-phénylpipéridine.

A un mélange de 30 g de *p*-toluènesulfonate de 4-carboxy-4-phénylpipéridine dans 300 ml de dioxane, on ajoute 30 ml d'eau, 32,9 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, puis chauffe à 60°C et ajoute goutte à goutte 18,2 g de di-*tert*-butyldicarbonate. On chauffe ensuite 2 heures à 60°C puis 30 minutes à reflux. Après refroidissement à TA, on concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, acidifie à pH = 4 par ajout d'HCl 2N, lave par une

solution tampon pH = 2, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 23,7 g du produit attendu.

B) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine.

5 A une solution de 14 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de DCM, on ajoute 9,29 g de triéthylamine puis 3,27 g de pyrrolidine. On refroidit au bain de glace, ajoute 22,4 g de BOP et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, trois fois par une solution de NaOH à 10 %, à l'eau, trois fois par une solution tampon pH = 2, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 16,4 g du produit attendu.

C) 4-Phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine, hémihydrate.

15 A une solution de 16,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de MeOH, on ajoute jusqu'à pH = 1 une solution d'HCl concentrée et laisse 5 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'acétone et évapore sous vide le solvant. On obtient un solide blanc que l'on recristallise dans le propan-2-ol. On reprend le produit obtenu par une solution de NaOH à 10 %, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution de NaOH à 10 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 7 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, F = 126°C.

#### PREPARATION 1.12

4-(N,N-diméthylaminocarbonyl)-4-phénylpipéridine.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(N,N-diméthylaminocarbonyl)-4-phénylpipéridine.

25 A une solution de 6,11 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.11 dans 20 ml de DCM et 20 ml de DMF, on ajoute 8,1 g de triéthylamine puis 4,9 g de chlorhydrate de diméthylamine. On refroidit au bain de glace, ajoute 9,73 g de BOP et laisse 3 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 2, par une solution de NaOH à 10 %, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 6,45 g du produit attendu.

B) 4-(N,N-diméthylaminocarbonyl)-4-phénylpipéridine.

35 A une solution de 6,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 80 ml de MeOH, on ajoute jusqu'à pH = 1 une solution d'HCl concentrée et laisse 4 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave trois fois la phase organique par une solution de NaOH à 10 %, par une solution saturée de NaCl,

sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,2 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther,  $F = 95^\circ\text{C}$ .

#### PREPARATION 1.13

Chlorhydrate de 4-(2-hydroxyéthoxy)-4-phénylpipéridine.

##### 5 A) 1-Benzyl-4-hydroxy-4-phénylpipéridine.

Ce composé est préparé par action du phényllithium sur la 1-benzylpipérid-4-one selon le procédé décrit dans EP-A-474561.

##### B) 4-(Benzoyloxy)-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

10 On refroidit à  $0-5^\circ\text{C}$  une solution de 2,67 g du composé préparé à l'étape précédente, 2,5 ml de triéthylamine dans 30 ml de DCM, ajoute 1,22 ml de chlorure de benzoyle et laisse 1 heure sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,4 g du produit attendu après cristallisation dans le

15 pentane.

##### C) Chlorhydrate de 1-benzyl-4-(2-hydroxyéthoxy)-4-phénylpipéridine.

On chauffe à  $60^\circ\text{C}$  pendant 5 heures un mélange de 2,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 7 ml d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  et 60 ml d'éthylène glycol. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, alcalinise par ajout d'une solution de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrée,

20 extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie à  $\text{pH} = 1$  par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 1 g du produit attendu.

##### 25 D) Chlorhydrate de 4-(2-hydroxyéthoxy)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 3,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,4 g de palladium sur charbon à 10 % dans 100 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur sur Célite<sup>®</sup> et concentre sous vide le filtrat. On obtient 2,2 g du produit attendu,  $F = 168-172^\circ\text{C}$ .

#### 30 PREPARATION 1.14

Dibenzènesulfonate de 4-amino-4-phénylpipéridine.

On dissout 26,95 g du composé obtenu à l'étape C de la PREPARATION 1.3 dans 50 ml d'eau, alcalinise à  $\text{pH} = 12$  par ajout d'une solution concentrée de NaOH, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

35 et évapore sous vide le solvant. On reprend l'huile obtenue dans 300 ml d'EtOH, ajoute 25 g d'acide benzènesulfonique et 2,2 g de palladium sur charbon à

5 % puis hydrogène à 40°C et à pression atmosphérique. On filtre le catalyseur sur Célite, lave au MeOH et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'acétone et essore le précipité formé. On obtient 29,7 g du produit attendu, F = 276–278°C.

#### PREPARATION 1.15

5 *p*-Toluènesulfonate de 4-(2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-4-phénylpipéridine.

A) 1-(Benzyloxycarbonyl)-4-carboxy-4-phénylpipéridine.

On refroidit à 5°C un mélange de 37,7 g de *p*-toluènesulfonate de 4-carboxy-4-phénylpipéridine, 53,3 g d'une solution aqueuse à 30 % de NaOH et 250 ml d'eau. On ajoute rapidement à 5°C une solution de 18 g de chloroformiate de benzyle dans 60 ml d'acétone et laisse une nuit sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'éther et acidifie, après décantation, la phase aqueuse à pH = 1 par ajout d'HCl concentré puis d'HCl 2N. On essore le précipité formé, le sèche, le reprend à l'éther et l'essore à nouveau. On obtient 30,6 g du produit attendu, F = 142–144°C.

15 B) 1-(Benzyloxycarbonyl)-4-(chloroformyl)-4-phénylpipéridine.

On chauffe à reflux pendant 1 heure un mélange de 17,1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 24 g de chlorure de thionyle dans 150 ml de 1,2-dichloroéthane. On concentre sous vide, reprend le résidu au chloroforme et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans un mélange éther/pentane et évapore à nouveau sous vide les solvants. On obtient 20 g du produit attendu sous forme de gomme que l'on utilise tel quel.

C) 1-(Benzyloxycarbonyl)-4-carbazoyl-4-phénylpipéridine.

On refroidit à -50°C une solution de 16 g d'hydrazine monohydrate dans 40 ml d'EtOH, ajoute goutte à goutte une solution de 11,44 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de 1,2-diméthoxyéthane et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu par un mélange EtOH/benzène et évapore sous vide les solvants. On obtient 11,2 g du produit attendu sous forme de gomme que l'on utilise tel quel.

30 D) 4-(2-Amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-1-(benzyloxycarbonyl)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 11,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 ml d'EtOH, on ajoute à TA une solution de 3,39 g de bromure de cyanogène dans 10 ml d'EtOH et chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre le mélange réactionnel jusqu'à 50 ml d'EtOH, puis ajoute goutte à goutte de l'eau jusqu'à obtenir un volume

de 400 ml de mélange réactionnel. On essore le produit cristallisé formé, le lave à l'eau puis au DCM, à l'AcOEt, et à l'éther. On obtient 8 g du produit attendu.

E) *p*-Toluènesulfonate de 4-(2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène à 50°C et à pression atmosphérique un mélange de 7,85 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3,95 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate, 0,8 g de palladium sur charbon à 10 %, 350 ml d'EtOH 95 et 10 ml d'eau. Après 3 heures, on filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'acétone, essore le produit cristallisé formé et le lave à l'acétone puis à l'éther. On obtient 7,65 g du produit attendu, F = 183–185°C.

#### PREPARATION 1.16

4-Carbamoyl-4-(morpholin-4-yl)pipéridine.

A) 1-Benzyl-4-cyano-4-(morpholin-4-yl)pipéridine.

A un mélange de 5 g de 1-benzylpipérid-4-one et 1,9 g de cyanure de potassium dans 50 ml d'un mélange EtOH/eau (50/50 ; v/v) on ajoute 2,5 ml de morpholine puis 5,1 g de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> et chauffe à 60°C pendant 2 heures. On rajoute 2,5 ml de morpholine et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel et essore le produit cristallisé formé. On obtient 5,5 g du produit attendu.

B) 1-Benzyl-4-carbamoyl-4-(morpholin-4-yl)pipéridine.

On chauffe à 100°C pendant 2 heures un mélange de 14 g du composé obtenu à l'étape précédente et 50 ml d'acide sulfurique à 95 %. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur 100 g de glace, amène à pH = 7 par ajout d'une solution concentrée de NH<sub>4</sub>OH, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/5 ; v/v) à (100/10 ; v/v). On obtient 3,4 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

C) 4-Carbamoyl-4-(morpholin-4-yl)pipéridine.

A une solution de 3,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de MeOH on ajoute 3,1 g de formiate d'ammonium et 0,8 g de palladium sur charbon à 5 % et laisse 2 heures sous agitation à TA. On filtre le catalyseur sur Célite® et évapore sous vide le filtrat. On obtient 2,2 g du produit attendu après cristallisation dans le propan-2-ol.

#### PREPARATIONS 1.17 à 1.21

En opérant comme décrit dans la PREPARATION 1.16, en remplaçant à l'étape A la morpholine par la thiomorpholine, l'azétidine, la pyrrolidine, la perhydroazépine, la di-*n*-heptylamine et la di-*n*-butylamine, on obtient

- la 4-carbamoyl-4-(thiomorpholin-4-yl)pipéridine (1.17) ;



- la 4-carbamoyl-4-(azétidin-1-yl)pipéridine (1.18) ;
- la 4-carbamoyl-4-(perhydroazépin-1-yl)pipéridine (1.19) ;
- la 4-carbamoyl-4-(di-n-heptylamino)pipéridine (1.20) ;
- la 4-carbamoyl-4-(di-n-butylamino)pipéridine (1.21).

5 PREPARATIONS 1.22 à 1.26

En opérant comme décrit dans le PREPARATION 1.9, à partir de la 1,4-dibenzyl-4-carboxypipéridine obtenue dans l'étape A de la PREPARATION 1.6 et en remplaçant la pyrrolidine par l'azétidine, la pipéridine, la morpholine, la

perhydroazépine et la 1-méthylpipérazine, on obtient

- 10 - le p-toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(azétidin-1-ylcarbonyl)pipéridine (1.22) ;
- le p-toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(pipéridin-1-ylcarbonyl)pipéridine (1.23) ;
- le p-toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)pipéridine (1.24) ;
- le p-toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(perhydroazépin-1-ylcarbonyl)pipéridine (1.25) ;
- 15 - le p-toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(4-méthylpipérazin-1-ylcarbonyl)pipéridine (1.26).

PREPARATIONS 1.27 à 1.31

En opérant comme décrit dans la PREPARATION 1.11, étapes B et C, en remplaçant, dans l'étape B, la pyrrolidine par l'azétidine, la pipéridine, la morpholine, la

perhydroazépine et la 1-méthylpipérazine, on obtient

- 20 - la 4-(azétidin-1-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine (1.27) ;
- la 4-(pipéridin-1-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine (1.28) ;
- la 4-(morpholin-4-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine (1.29) ;
- la 4-(perhydroazépin-1-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine (1.30) ;
- 25 - la 4-(4-méthylpipérazin-1-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine (1.31).

PREPARATION 1.32

4-(N-méthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

A) 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-(N-méthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

30 A une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.11 dans 5 ml de DCM et 5 ml de DMF, on ajoute 1,98 g de triéthylamine, puis 0,49 g de chlorhydrate de méthylamine. On refroidit au bain de glace, ajoute 2,39 g de BOP et laisse 24 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide. On obtient 1,4 g du produit

35 attendu.  
B) 4-(N-méthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 1,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de MeOH, on ajoute 4 ml d'HCl concentré et laisse 1 heure sous agitation à TA. on concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave à l'eau, deux fois par une solution à 10 % de NaOH, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,6 g du produit attendu.

#### PREPARATION 1.33

4-(N-n-butylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

A) 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-(N-n-butylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la PREPARATION 1.32 à partir de 1,0 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.11 ET 0,24 g de n-butylamine. On obtient 1,3 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

B) 4-(N-n-butylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la PREPARATION 1.32. On obtient 0,4 g du produit attendu.

#### PREPARATION 1.34

Trifluoroacétate de 4-(N,N-diéthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

A) 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-(N,N-diéthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la PREPARATION 1.32 à partir de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.11 et 0,8 g de chlorhydrate de diéthylamine. On obtient 1,7 g du produit attendu.

B) Trifluoroacétate de 4-(N,N-diéthylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

On dissout 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml d'acide trifluoroacétique et agite à TA pendant 30 minutes. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'éther et évapore sous vide. On obtient 2,8 g du produit attendu sous forme d'huile.

#### PREPARATION 1.35

4-Carbamoyl-4-phénylpipéridine.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-carbamoyl-4-phénylpipéridine.

On refroidit à -20°C une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.11, 0,99 g de triéthylamine, 2,39 g de BOP dans 10 ml de DCM puis fait barbotter de l'ammoniac gaz dans la solution. On laisse remonter la température à TA et laisse 2 heures sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 2, à l'eau, par une solution de NaOH à 10 %, à l'eau, par une solution

saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,32 g du produit attendu.

B) 4-Carbamoyl-4-phénylpipéridine.

5 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la PREPARATION 1.32 à partir de 1,32 g du composé obtenu à l'étape précédente. On obtient 0,41 g du produit attendu.

PREPARATION 1.36

4-(N-isopropylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(N-isopropylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

10 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de PREPARATION 1.32 à partir de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de la PREPARATION 1.11 et 0,29 g d'isopropylamine. On obtient 1,61 g du produit attendu.

B) 4-(N-isopropylcarbamoyl)-4-phénylpipéridine.

15 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la PREPARATION 1.32 à partir de 1,61 g du composé obtenu à l'étape précédente. On obtient 1,1 g du produit attendu.

PREPARATION 2.1

Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine.

20 A) 4-Cyano-4-(3,4-dichlorophényl)heptanedioate de méthyle.

Dans un tricol, on dissout 37,2 g de 3,4-dichlorophénylacétonitrile et 34,43 g d'acrylate de méthyle dans 20 ml de dioxane ; on ajoute 1 ml de DBU, chauffe 2 heures à 60°C, évapore, dilue avec 400 ml d'acétate d'éthyle puis lave avec HCl dilué, une solution de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore. Le produit attendu est cristallisé dans 25 100 ml d'acétate d'éthyle, et 100 ml d'éther avec 100 ml d'heptane. On obtient 47 g du produit.

B) 3-[5-(3,4-dichlorophényl)-2-oxopipérid-5-yl]propionate de méthyle.

30 On dissout 40 g du composé préparé à l'étape A dans 500 ml de 2-méthoxyéthanol, on ajoute 2 g de Nickel de Raney et hydrogène à 40°C sous pression atmosphérique pendant 3 jours. On filtre, évapore, et obtient le produit attendu sous forme d'huile (39 g).

C) Acide 3-[5-(3,4-dichlorophényl)-2-oxopipérid-5-yl]propanoïque.

35 On dissout 17 g du composé préparé à l'étape précédente dans 250 ml de méthanol. ajoute 2,8 g de potasse et 10 ml d'eau puis on porte à reflux pendant 2 heures. On évapore à sec, reprend l'huile obtenue par 200 ml d'eau et lave par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée par une solution d'HCl à 30 %

puis on filtre et sèche le précipité formé. On recristallise dans le méthanol à chaud et obtient 18,3 g du composé attendu.

D) Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine.

On dissout 5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de THF, ajoute  
5 75 ml de borane (concentration 1 M dans le THF) et chauffe au reflux pendant  
24 heures, sous azote. On ajoute 25 ml de méthanol, 50 ml d'HCl 4N et laisse sous  
agitation 30 minutes puis on ajoute de la soude à 40 % jusqu'à un pH supérieur à 10.  
On extrait 3 fois par 150 ml de DCM, sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore.  
Le résidu est mis en solution dans DCM avec une solution 4N d'HCl dans l'éther. Après  
10 évaporation, on obtient une mousse et le produit attendu (4,5 g) cristallise dans le  
mélange AcOEt/éther.

#### PREPARATION 2.2

3-(3,4-Dichlorophényl)-3-[3-tétrahydropyran-2-yloxy]propyl] perhydroazépine.

A) 5-Cyano-5-(3,4-dichlorophényl)pentanoate d'éthyle.

On refroidit au bain de glace une suspension de 11,8 g d'hydru de sodium à 55 %  
15 dans l'huile, dans 100 ml de THF, ajoute goutte à goutte une solution de 50 g de  
3,4-dichlorophénylacétonitrile dans 50 ml de THF et laisse 3 heures sous agitation à  
TA. On refroidit de nouveau au bain de glace le mélange réactionnel, ajoute goutte à  
goutte une solution de 52,4 g de 4-bromobutanoate d'éthyle dans 50 ml de THF et  
20 laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau,  
extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon à pH = 2, à  
l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le  
solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au toluène puis par le  
mélange toluène/AcOEt (100/5 ; v/v). On obtient 36,9 g du produit attendu.

B) 5-Cyano-5-(3,4-dichlorophényl)-8-(tétrahydropyran-2-yloxy)octanoate d'éthyle.

On refroidit à  $-20^\circ\text{C}$  une suspension de 5 g d'hydru de sodium à 55 % dans  
l'huile, dans 100 ml de DMF, ajoute goutte à goutte une solution de 25,4 g de 2-(3-  
bromopropoxy)tétrahydropyrane et de 34,2 g du composé obtenu à l'étape précédente  
dans 100 ml de DMF, et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le  
30 mélange réactionnel, reprend le résidu dans un mélange eau/solution tampon pH = 4,  
extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 4, à l'eau, par  
une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On  
chromatographie le résidu sur silice en éluant au toluène puis par le mélange  
toluène/AcOEt (100/10 ; v/v). On obtient 36 g du produit attendu.

C) 5-(Aminométhyl)-5-(3,4-dichlorophényl)-8-(tétrahydropyran-2-yloxy)  
35 octanoate d'éthyle.

5 A une solution de 16,7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de MeOH, on ajoute 30 ml d'une solution saturée d'ammoniac dans le MeOH et 2 g de nickel de Raney®, puis on hydrogène à 40°C et à pression atmosphérique. On filtre le catalyseur sur Célite®, et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 15,1 g du produit attendu.

D) 6-(3,4-Dichlorophényl)-6-[3-(tétrahydropyran-2-yloxy)propyl]perhydroazépin-2-one.

10 On chauffe à reflux pendant 48 heures une solution de 15,1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 150 ml de xylène. Après refroidissement à TA, on concentre sous vide le mélange réactionnel. On obtient 13,5 g du produit attendu.

E) 3-(3,4-Dichlorophényl)-3-[3-tétrahydropyran-2-yloxy)propyl]perhydroazépine.

15 A une suspension de 4 g d'hydure d'aluminium et de lithium dans 100 ml de THF, on ajoute goutte à goutte une solution de 14 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à TA, on ajoute successivement 4 ml d'eau, 12 ml d'une solution de NaOH à 10 % et 4 ml d'eau. On filtre les sels minéraux sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu au DCM, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 13 g du produit attendu.

#### EXEMPLE 1

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]pipéridine, 1,5 hydrate.

25 A) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine.

30 On refroidit au bain de glace une solution de 16,22 g du composé obtenu à la PREPARATION 2.1, 18,2 g de triéthylamine dans 250 ml de DCM et ajoute, goutte à goutte, une solution de 14,06 g de chlorure de benzoyle dans 10 ml de DCM. On laisse 1 heure sous agitation en laissant remonter la température à TA. On élimine l'excès de chlorure de benzoyle par ajout de MeOH puis concentre sous vide le mélange réactionnel. On reprend le résidu au MeOH et évapore sous vide le solvant. On extrait le résidu à l'éther, lave à l'eau, par une solution d'HCl 2N, par une solution à 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide. On dissout le 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-benzoyloxypropyl) pipéridine ainsi obtenu intermédiairement dans 150 ml de MeOH, ajoute une solution de NaOH à 35 10 %, chauffe 1 heure à 50-60°C et concentre sous vide. On extrait le résidu à l'éther, lave à l'eau, par une solution d'HCl 2N, par une solution à 5 % de

NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 18 g du produit attendu sous forme d'huile.

B) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-méthanesulfonyloxy)propyl]pipéridine.

5 On refroidit au bain de glace une solution de 16,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, 5,18 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM et ajoute, goutte à goutte, une solution de 5,40 g de chlorure de méthanesulfonyle dans 10 ml de DCM puis laisse 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution d'HCl 2N, par une  
10 solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 19,6 g du produit attendu sous forme d'huile.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d<sub>6</sub>

1 à 2,35 ppm : m : 8H

3,15 ppm : s : 3H

15 3,2 à 4,6 ppm : m : 6H

6,8 à 7,8 ppm : m : 8H.

C) Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-pyrrolidin-1-ylcarbonyl) pipérid-1-yl]propyl]pipéridine, 1,5 hydrate.

On dissout 0,56 g de chlorhydrate de 4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine dans  
20 l'eau, alcalinise par ajout d'une solution de NaOH à 10 %, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 5 ml de DMF et 5 ml d'acétonitrile, ajoute 1 g du composé obtenu à l'étape précédente puis 0,88 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et chauffe à 100°C pendant 4 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à  
25 l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'AcOEt, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 0,8 g du produit attendu, F = 146°C.

## 30 EXEMPLE 2

Dichlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-pipéridino-pipérid-1-yl)propyl]pipéridine, hémihydrate.

On chauffe à 100°C pendant 3 heures un mélange de 0,55 g de  
4-pipéridinopipéridine, 1,3 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1, 1,14 g  
35 de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 10 ml du mélange DMF/acétonitrile (50/50 ; v/v). On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique

à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant du DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans l'AcOEt, fait barbotter un courant d'HCl gaz jusqu'à pH = 1 et ajoute de l'éther jusqu'à précipitation.  
5 On obtient 0,53 g du produit attendu après essorage et séchage, F = 265°C (dèc).

#### EXEMPLE 3

Dichlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-[3-[4-carbamoyl-4-(pipérid-1-yl)pipérid-1-yl]propyl] pipéridine, 1,5 hydrate.

On dissout 2,6 g de dichlorhydrate de 4-carbamoyl-4-(pipérid-1-yl)pipéridine  
10 dans l'eau, alcalinise par ajout d'une solution concentrée de NaOH, extrait au DCM, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 10 ml d'acétonitrile, ajoute 1,55 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1 et chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, par  
15 une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v à 93/7 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 2 g du produit attendu, F = 210°C.

#### 20 EXEMPLE 4

Chlorhydrate de 3-[3-[4-(acryloyl-N-méthylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine.

On chauffe à 80°C pendant 2 heures un mélange de 0,27 g de chlorhydrate de 4-(acryloyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine, 0,45 g du composé obtenu à  
25 l'étape B de l'EXEMPLE 1, 0,3 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 3 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v à 95/5 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie par ajout  
30 d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 0,2 g du produit attendu, F = 128°C.

#### EXEMPLE 5

Dichlorhydrate de 3-[3-[4-(2-aminothiazol-4-yl)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine, monohydrate.

35 On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 1,04 g de 4-(2-aminothiazol-4-yl)-4-phénylpipéridine (composé de la PREPARATION 1.4 sous

forme de base libre), 1,88 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1, 1,1 g de  $K_2CO_3$  dans 20 ml du mélange DMF/acétonitrile (50/50 ; v/v). On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur  $MgSO_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v à 95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans de l'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 1,2 g du produit attendu après cristallisation dans l'AcOEt, F = 162-164°C.

#### EXEMPLE 6

Chlorhydrate de 3-[3-(4-acétyl-4-benzylpipérid-1-yl)propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine, hémihydrate.

On dissout 1,2 g de chlorhydrate de 4-acétyl-4-benzylpipéridine dans un minimum d'eau, alcalinise à pH = 13 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur  $MgSO_4$  et filtre. On ajoute au filtrat 1 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1 et concentre sous vide. On reprend le résidu dans 5 ml de DMF, et chauffe à 70°C pendant 3 heures. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $MgSO_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et évapore sous vide. On obtient 0,84 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans  $DMSO-d_6$

0,9 à 2,4 ppm : m : 15 H

2,5 à 4,6 ppm : m : 12 H

6,8 à 7,9 ppm : m : 13 H

9,9 à 10,6 ppm : 2 se : 1H

#### EXEMPLE 7

Chlorhydrate de 3-[3-[4-(acétylamino)-4-benzylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine, dihydrate.

On chauffe à 90°C pendant 2 heures un mélange de 0,44 g de *p*-toluènesulfonate de 4-(acétylamino)-4-benzylpipéridine, 0,50 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1, 0,53 g de  $K_2CO_3$  dans 5 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par NaOH 2N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $MgSO_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange



DCM/MeOH (99/1 ; v/v à 93/7 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 0,38 g du produit attendu, F = 158°C (déc).

#### EXEMPLE 8

5 Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-[3-(4-benzyl-4-cyanopipérid-1-yl)propyl]-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine, monohydrate.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 4 à partir de 2,5 g de 4-benzyl-4-cyanopipéridine, 5 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1, 3,7 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 50 ml de DMF. On chromatographie le produit  
10 obtenu sur silice H en éluant du DCM puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'éther chlorhydrique et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,8 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

#### EXEMPLE 9

15 Dichlorhydrate de 3-[3-[4-(aminométhyl)-4-benzylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine, hémihydrate.

On hydrogène pendant 72 heures à TA et à pression atmosphérique un mélange de 2,3 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 8, 0,3 g de nickel de Raney® dans 100 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (85/15 ; v/v).  
20 On reprend le produit obtenu dans l'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 1,08 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d<sub>6</sub>

0,8 à 2,3 ppm : m : 12H

2,6 à 4,5 ppm : m : 14H

25 6,9 à 8,0 ppm : m : 13H

8,4 ppm : se : 3H

#### EXEMPLE 10

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-[3-[4-benzyl-4-(propionylaminométhyl) pipérid-1-yl]propyl]-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine.

30 On refroidit à 0°C une solution de 0,6 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 9, 0,18 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 0,1 ml de chlorure de propionyle et laisse 5 minutes sous agitation. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au  
35 DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit

obtenu dans l'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 0,37 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d<sub>6</sub>

0,7 à 2,3 ppm : m : 17H

5 2,55 à 4,5 ppm : m : 14H

6,8 à 8,0 ppm : m : 14H

9,0 à 10 ppm : 2 se : 1H

#### EXEMPLE 11

10 Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-[3-[4-benzyl-4-(éthoxycarbonylamino)pipérid-1-yl]propyl]-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine, hémihydrate.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 7 à partir de 0,5 g de *p*-toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(éthoxycarbonylamino)pipéridine, 0,5 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1 et 0,52 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 5 ml de DMF. On obtient 0,32 g du produit attendu, F = 142°C (dèc.).

#### 15 EXEMPLE 12

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-[3-[4-benzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine, hémihydrate.

20 On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange de *p*-toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine, 0,65 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1, 0,7 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 6 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On dissout le précipité dans l'AcOEt, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'éther  
25 chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 0,56 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d<sub>6</sub>

0,9 à 2,45 ppm : m : 16H

2,5 à 4,6 ppm : m : 16H

6,8 à 7,8 ppm : m : 13H

30 9,9 à 10,6 ppm : s d : 1H

#### EXEMPLE 13

Chlorhydrate de 3-[3-[4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)perhydroazépine, 0,3 hydrate.

35 A) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(tétrahydropyran-2-yloxy)propyl]perhydroazépine.

On refroidit au bain de glace une solution de 13 g du composé obtenu à la PREPARATION 2.2, 6,8 g de triéthylamine dans 200 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 4,96 g de chlorure de benzoyle dans 30 ml de DCM et laisse 5 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 5 %, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 16,5 g du produit attendu.

B) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)perhydroazépine.

Dans une solution de 16,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de MeOH, on fait barbotter un courant d'HCl gaz jusqu'à un pH < 1 et laisse 10 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution saturée d'HCl gaz dans le MeOH et évapore sous vide le solvant. On extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 5 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 13,7 g du produit attendu.

C) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-méthanesulfonyloxy)propyl]perhydroazépine.

On refroidit au bain de glace une solution de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,5 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 1,55 g de chlorure de méthanesulfonyle dans 20 ml de DCM et laisse 5 minutes sous agitation. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 5 %, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 5,7 g du produit attendu.

D) Chlorhydrate de 3-[3-[4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)perhydroazépine, 0,3 hydrate.

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 1,2 g de *p*-toluènesulfonate de 4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine, 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,2 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 20 ml du mélange DMF/acétonitrile (50/50 ; v/v). Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave trois fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DMC puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'éther chlorhydrique et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,63 g du produit attendu après concrétisation dans l'éther, F = 125°C.

**EXEMPLE 14**

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(N,N-diméthylaminocarbonyl)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]perhydroazépine, hémihydrate.

5 On prépare ce composé selon le mode décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 13 à partir de 0,69 g de 4-(N,N-diméthylaminocarbonyl)-4-phénylpipéridine, 1,2 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 13, 1,2 g de  $K_2CO_3$  dans 20 ml de mélange DMF/acétonitrile (50/50 ; v/v). On obtient 0,65 g du produit attendu, F = 150°C.

**EXEMPLE 15**

10 Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]perhydroazépine, hémihydrate.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 13 à partir de 0,96 g de 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine, 1,5 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 13, 1,5 g de  $K_2CO_3$  dans 10 ml du mélange DMF/acétonitrile (50/50 ; v/v). On obtient 0,34 g du produit attendu, F = 135°C.

**EXEMPLE 16**

Dichlorhydrate de 3-[3-[4-(2-aminothiazol-4-yl)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)perhydroazépine, 1,5 hydrate.

20 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 13 à partir de 0,77 g de 4-(2-aminothiazol-4-yl)-4-phénylpipéridine (composé de la PREPARATION 1.4 sous forme de base libre), 1,2 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 13, 1,2 g de  $K_2CO_3$  dans 20 ml du mélange DMF/acétonitrile (50/50 ; v/v). On obtient 0,8 g du produit attendu après cristallisation dans l'AcOEt, F = 178°C.

**EXEMPLE 17**

25 Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(2-hydroxyéthoxy)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate.

On chauffe à 60°C pendant 2 heures un mélange de 1 g de chlorhydrate de 4-(2-hydroxyéthoxy)-4-phénylpipéridine, 1,7 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1 et 0,65 g de  $K_2CO_3$  dans 15 ml de DMF puis on laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur  $Na_2SO_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 1,2 g du produit attendu, F = 120-123°C.

## EXEMPLE 18

Chlorhydrate de 3-[3-[4-(2-acétyloxyéthoxy)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine, 1,5 hydrate.

On refroidit à 0-5°C une solution de 0,6 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 17 et 0,5 ml de triéthylamine dans 25 ml de DCM, ajoute 0,085 ml de chlorure d'acétyle et on laisse 3 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 1,2 g du produit attendu, F = 105-107°C.

## EXEMPLE 19

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(2-furoylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, hémihydrate.

A) 3-[3-(4-amino-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl) pipéridine.

On chauffe à 100°C pendant 5 heures un mélange de 6,81 g de dibenzènesulfonate de 4-amino-4-phénylpipéridine, 5,2 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1 et 6,1 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 30 ml du mélange DMF/acétonitrile (50/50 ; v/v). On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (85/15 ; v/v). On obtient 3,6 g du produit attendu.

B) Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(2-furoylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, hémihydrate.

On refroidit à 0-5°C une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,54 g de triéthylamine dans 10 ml de DCM, ajoute 0,35 g de chlorure de 2-furoyle et laisse 2 heures et 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans l'AcOEt, fait barbotter un courant d'HCl gaz jusqu'à pH = 1 et

ajoute de l'éther jusqu'à précipitation. On obtient 1,27 g du produit attendu après essorage et séchage, F = 180-182°C.

#### EXEMPLE 20

Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(2-thénoylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine, monohydrate.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 19 à partir de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 19, 0,55 g de triéthylamine et 0,4 g de chlorure de 2-thénoyle dans 10 ml de DCM. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu au DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité obtenu. On obtient 0,99 g du produit attendu, F = 198-200°C.

#### EXEMPLE 21

Dichlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-1-isonicotinoyl-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]pipéridine, trihydrate, isomère (+) (composé de formule I<sup>aa</sup>, Z<sup>aa</sup> = 4-pyridyle).

A) Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine, isomère (+).

A une solution de 10 g du composé obtenu à la PREPARATION 2.1 dans 20 ml d'eau, on ajoute 5 ml d'une solution à 40 % de NaOH, extrait au DCM, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, évapore sous vide le solvant et obtient 9 g d'huile. On dissout 2,7 g de l'huile ainsi obtenue dans 50 ml de propan-2-ol, ajoute 2,36 g d'acide 10-camphosulfonique isomère (+) et chauffe à reflux. Après refroidissement, cristallisation et essorage des cristaux formés (3,86 g), on dissout ces derniers dans une solution à 10 % de NaOH, extrait au chloroforme, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,3 g du produit sous forme d'huile dont on fait le chlorhydrate. On mesure le pouvoir rotatoire du chlorhydrate.

$$\alpha_D^{25} = +5,5^\circ (c = 0,1 ; \text{MeOH})$$

Une deuxième cristallisation est effectuée à partir de 2,12 g de l'huile obtenue et 1,84 g d'acide 10-camphosulfonique isomère (+) dans 40 ml de propan-2-ol. Après alcalinisation par NaOH, extraction au chloroforme, séchage sur MgSO<sub>4</sub> et évaporation, on obtient 2,1 g du produit attendu sous forme d'huile dont on fait le chlorhydrate.

$$\alpha_D^{25} = +6,5^\circ (c = 0,1 ; \text{MeOH})$$

B) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine, isomère (+).

A une solution de 0,9 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,6 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM, on ajoute 0,61 g de di-*tert*-butyl dicarbonate et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,1 g du produit attendu sous forme d'huile.

C) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(méthanesulfonyloxy)propyl] pipéridine, isomère (+).

On refroidit à 0-5°C une solution de 22 g du composé obtenu à l'étape précédente et 6,86 g de triéthylamine dans 150 ml de DCM, ajoute 7,13 g de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 1 heure sous agitation à 0-5°C puis 2 heures à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On reprend le produit obtenu à l'éther puis évapore sous vide. On obtient 26,4 g du produit attendu sous forme d'huile.

D) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]pipéridine, isomère (+).

On chauffe à 100°C pendant 3 heures et 30 minutes un mélange de 17 g de 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine, 25,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 22,7 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 100 ml du mélange DMF/acétonitrile (50/50 ; v/v). On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu au pentane et essore le précipité formé. On obtient 33 g du produit attendu, F = 133-137°C.

$$\alpha_D^{20} = +33,2^\circ (c = 0,5 ; \text{MeOH})$$

E) Dichlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl) pipérid-1-yl]propyl]pipéridine, isomère (+).

A une solution de 25,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de MeOH, on ajoute jusqu'à pH = 1 une solution concentrée d'HCl, et chauffe à 40°C pendant 3 heures. On concentre sous vide et cristallise le produit obtenu dans un mélange AcOEt/éther. On obtient 17 g du produit attendu, F = 170°C.

$$\alpha_D^{20} = +13^\circ (c = 0,5 ; \text{MeOH})$$

F) Dichlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-1-isonicotinoyl-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]pipéridine, trihydrate, isomère (+).

On refroidit à 0-5°C une solution de 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,9 g de triéthylamine dans 10 ml de DCM, ajoute 0,6 g de chlorure chlorhydrate d'isonicotinoyl et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (93/7 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans l'AcOEt, fait barbotter un courant d'HCl gaz jusqu'à pH = 1 et ajoute de l'éther jusqu'à précipitation. On obtient 0,27 g du produit attendu après essorage et séchage, F = 140-142°C.

$$\alpha_D^{20} = +11,6^\circ (c = 0,5 ; \text{MeOH})$$

#### EXEMPLE 22

Dichlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)]propyl]pipéridine, 1,5 hydrate.

On chauffe à 70-80°C pendant 3 heures un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1, 0,7 g de dichlorhydrate de spiro(indoline-3,4'-pipéridine) et 0,8 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 10 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, essore le précipité formé et le sèche. On chromatographie le précipité sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (94/6 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 0,5 g du produit attendu, F = 192-195°C.

#### EXEMPLE 23

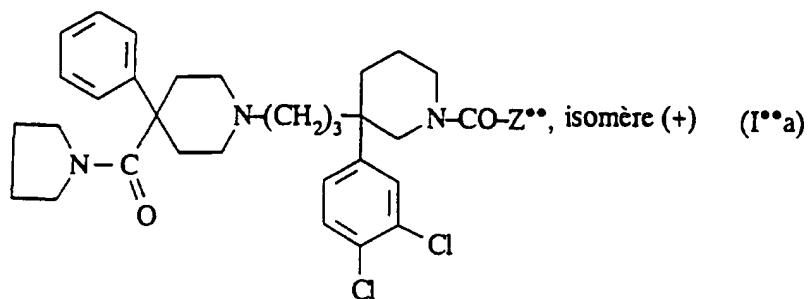
Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[1-acétyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)]propyl]pipéridine, monohydrate.

On chauffe à 70°C pendant 2 heures un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1, 1 g de chlorhydrate de 1-acétylspiro(indoline-3,4'-pipéridine) et 0,6 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 10 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel dans l'eau et essore le précipité formé. On dissout le précipité dans du DCM, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 0,7 g du produit attendu, F = 189-191°C.



En procédant selon le mode opératoire décrit à l'étape F de l'EXEMPLE 21, à partir du composé obtenu à l'étape E de l'EXEMPLE 21 et des chlorures d'acides appropriés, on prépare les composés selon l'invention rassemblés dans le TABLEAU I ci-après.

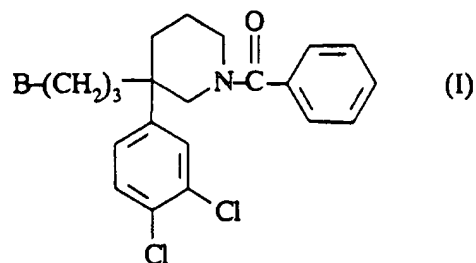
TABLEAU I

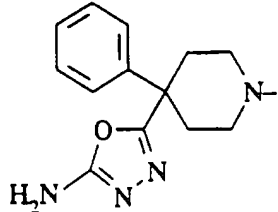
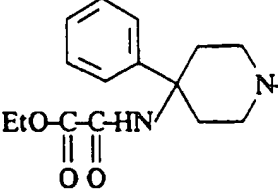
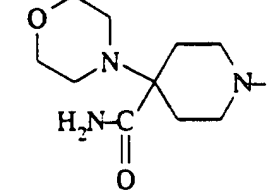
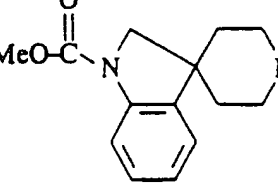
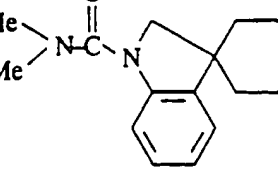


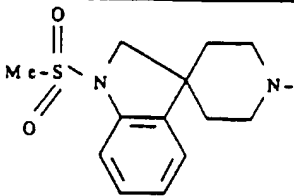
| Exemples | Z <sup>**</sup> | Sel, solvate ;<br>F°C ;<br>[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>          |
|----------|-----------------|--|
| 24       |                 | HCl, 1 H <sub>2</sub> O ;<br>134-136 ;<br>+ 31° (c = 0,5 ; MeOH)   |
| 25       |                 | HCl, 0,5 H <sub>2</sub> O ;<br>172 ;<br>+ 35,6° (c = 0,5 ; MeOH)   |
| 26       |                 | HCl, 1,25 H <sub>2</sub> O ;<br>120-122 ;<br>+47° (c = 0,5 ; MeOH) |
| 27       |                 | HCl, 2 H <sub>2</sub> O ;<br>175 ;<br>+32,6° (c = 0,5 ; MeOH)      |

En procédant selon les modes opératoires décrits dans les EXEMPLES précédents, à partir du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1 et à partir des pipéridines décrits dans les PREPARATIONS, on prépare les composés selon l'invention rassemblés dans le TABLEAU II ci-après.

TABLEAU II



| Exemples  | B-  | Sel, solvate ;<br>F°C ou RMN             |
|-----------|---|--|
| 28<br>(a) |    | 2 HCl, 2,5 H <sub>2</sub> O ;<br>202-204 |
| 29<br>(b) |   | HCl, H <sub>2</sub> O ;<br>160-162       |
| 30<br>(a) |  | 2 HCl, H <sub>2</sub> O ;<br>165         |
| 31<br>(c) |  | HCl, 1,2 H <sub>2</sub> O ;<br>175-180   |
| 32<br>(c) |  | HCl, 0,5 H <sub>2</sub> O ;<br>155-157   |

| Exemples      | B-  | Sel, solvate ;<br>F°C ou RMN           |
|---------------|---|--|
| 33<br><br>(c) |  | HCL, 1,3 H <sub>2</sub> O ;<br>158-160 |

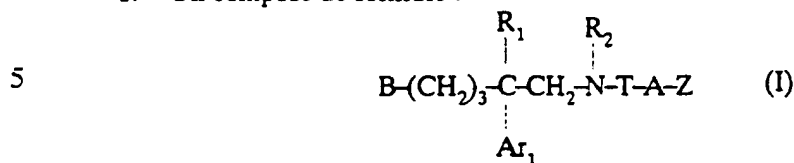
(a) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 2.

(b) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 19, à partir du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 19 et du chlorure d'éthylloxalyle.

(c) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 23 à partir du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 1 et des spiro(indoline-3,4'-pipéridine) appropriées.

## REVENDICATIONS

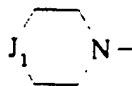
1. Un composé de formule :



dans laquelle :

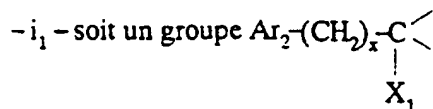
- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ;
- 10 - R<sub>2</sub> représente le groupe méthyle ;
- ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
- Ar<sub>1</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants
- 15 étant identiques ou différents ; un thiényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un benzothiényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un naphthyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un indolyle non substitué ou N-substitué par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un benzyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un pyridyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un biphényle ;
- 20 - T représente un groupe -CH<sub>2</sub>- ; un groupe -CO- ; un groupe -COO- ; un groupe -CONR<sub>3</sub>- dans lequel R<sub>3</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- A représente une liaison directe ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- dans lequel t est un, deux ou trois ; un groupe vinylène ;
- 25 - ou bien -T-A- représente le groupe -SO<sub>2</sub> ;
- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué ;
- B représente :
- i - soit un groupe B<sub>1</sub> de formule :

30



dans laquelle J<sub>1</sub> représente :

35

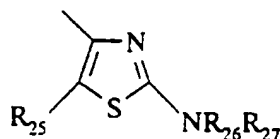


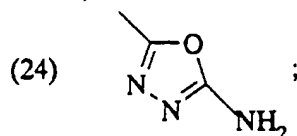
dans lequel :

- 5      - x est zéro ou un ;
- Ar<sub>2</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un méthylènedioxy, ledits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle ; un thiényle ; un pyrimidyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 10      - X<sub>1</sub> représente un groupe choisi parmi :
- (1) hydrogène ;
- (2) (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- (3) formyle ;
- 15      (4) (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub> ;
- (6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCOR<sub>5</sub> ;
- (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- (8) -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OR<sub>6</sub> ;
- 20      (9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR<sub>7</sub> ;
- (10) -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>j</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- (11) -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ;
- (12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> ;
- (13) -NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub> ;
- 25      (14) -NR<sub>14</sub>COCOR<sub>15</sub> ;
- (15) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)R<sub>16</sub> ;
- (16) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>COOR<sub>17</sub> ;
- (17) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub> ;
- (18) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> ;
- 30      (19) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>21</sub> ;
- (20) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=W<sub>1</sub>)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> ;
- (21) -CO-NR<sub>22</sub>-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> ;
- (22) -CN ;

35

(23)





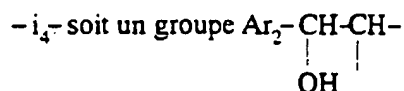


ou bien  $X_1$  constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;

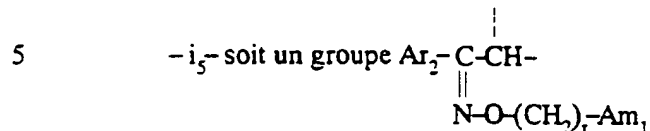
dans lesquels :

- m est zéro, un ou deux ;
- n est zéro ou un ;
- p est un ou deux ;
- j est un ou deux ;
- $W_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- $R_4$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_5$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle , un pyridyle ;
- $R_6$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un formyle ; un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ;
- $R_7$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_8$  et  $R_9$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_9$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ;
- ou bien  $R_8$  et  $R_9$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépne ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_{11}$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- $R_{12}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_{13}$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
- ou bien  $R_{12}$  et  $R_{13}$  ensemble représentent un groupe  $-(CH_2)_u-$  dans lequel u est trois ou quatre ;
- $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_{15}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ;

- R<sub>16</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
- R<sub>17</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ou un phényle ;
- 5 - R<sub>18</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxy, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxycarbonyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino
- 10 libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un benzyle ; un phényle ;
- 15 un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un phényle, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ;
- ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine,
- 20 la thiomorpholine, la perhydroazépine, ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>21</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- R<sub>22</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- R<sub>23</sub> et R<sub>24</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- 25 - R<sub>25</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>27</sub> peut de plus représenter un formyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;
- 30 - i<sub>2</sub> - soit un groupe  $\text{Ar}_2\text{-CH}=\text{C}$  
- dans lequel Ar<sub>2</sub> est tel que défini ci-dessus ;
- i<sub>3</sub> - soit un groupe  $\text{Ar}_2\text{-C-CH-}$  
- 35 dans lequel Ar<sub>2</sub> est tel que défini ci-dessus ;



dans lequel Ar<sub>2</sub> est tel que défini ci-dessus ;



dans lequel :

- Ar<sub>2</sub> est tel que défini ci-dessus ;
- 10 - Am<sub>1</sub> représente un groupe amino substitué par deux (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyles ;
- r est deux ou trois ;
- i<sub>6</sub> - soit un groupe  $\text{Ar}_2-\text{W}_2-\text{CH}-$

dans lequel :

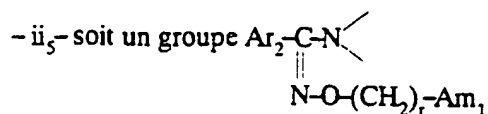
- Ar<sub>2</sub> est tel que défini ci-dessus ;
- 15 - W<sub>2</sub> représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un sulfinyle ; un sulfonyle ; un groupe -NL<sub>1</sub>- ;
- L<sub>1</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-Am<sub>2</sub> ;
- v est un, deux ou trois ;
- 20 - Am<sub>2</sub> représente un groupe amino non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; Am<sub>2</sub> peut de plus représenter un groupe pyrrolidino, pipéridino ou morpholino ;
- ii - soit un groupe B<sub>2</sub> de formule :



dans laquelle J<sub>2</sub> représente :

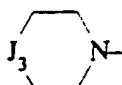
- ii<sub>1</sub> - soit un groupe  $\text{Ar}_2-\text{N}$
- ii<sub>2</sub> - soit un groupe  $\text{Ar}_2-\text{CH}_2-\text{N}$
- 30 - ii<sub>3</sub> - soit un groupe  $\text{Ar}_2-\text{C}-\text{N}$   
 $\quad \quad \quad \parallel$   
 $\quad \quad \quad \text{O}$
- ii<sub>4</sub> - soit un groupe  $\text{Ar}_2-\text{CH}-\text{N}$   
 $\quad \quad \quad \text{OH}$
- 35



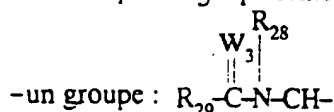


dans lesquels :

- $\text{Ar}_2$  est tel que défini ci-dessus ;
- $r$  est deux ou trois ;
- $\text{Am}_1$  est tel que défini ci-dessus ;
- iii - soit un groupe  $\text{B}_3$  de formule :



dans laquelle  $\text{J}_3$  représente :



dans lequel :

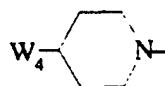
- $\text{W}_3$  représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un groupe  $\text{NR}_{30}$  dans lequel  $\text{R}_{30}$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkyle ;
- $\text{R}_{28}$  représente un hydrogène ; un  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyle ; un  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ alcényle dans lequel un atome de carbone vinylique n'est pas lié à l'atome d'azote ; un 2-hydroxyéthyle ; un  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cycloalkyle ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un nitro, un amino, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un hétéroaryle à 6 chaînons contenant un ou deux atomes d'azote en tant qu'hétéroatome, ledit hétéroaryle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un nitro, un amino, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- $\text{R}_{29}$  représente un hydrogène ; un  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy et/ou par un, deux ou trois atomes de fluor ; un  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cycloalkyle ; un  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ alcoxy (seulement lorsque  $\text{W}_3$  représente un atome d'oxygène) ; un  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cycloalkyloxy (seulement lorsque  $\text{W}_3$  représente un atome d'oxygène) ; un groupe  $-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$  contenant de zéro à sept atomes de carbones :  $\text{R}_{29}$  étant autre qu'un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle non substitué, lorsque à la fois  $\text{W}_3$  représente un oxygène et  $\text{R}_{28}$  représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy,

un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle ; un pyrimidyle ;

- ou bien R<sub>28</sub> et R<sub>29</sub> ensemble constituent un groupe hydrocarboné divalent L<sub>2</sub> dans lequel la position 1 est liée à l'atome de carbone portant le substituant W<sub>3</sub>, le groupe hydrocarboné divalent L<sub>2</sub> étant choisi parmi : un triméthylène, un cis-propénylène, un tétraméthylène, un cis-buténylène, un cis,cis-butadiénylène, un pentaméthylène ou un cis-penténylène, ledit groupe hydrocarboné divalent L<sub>2</sub> étant non substitué ou substitué par un ou deux méthyles ;

- R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle ou un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ; ou bien R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- iv - soit un groupe B<sub>4</sub> de formule :



dans laquelle :

- W<sub>4</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ou un (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle, lesdits groupes alkyle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi : un atome d'halogène ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ; un cyano ; un nitro ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un formyloxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyloxy ; un arylcarbonyle ; un hétéroarylcarbonyle ; un oxo ; un imino non substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, un formyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle ou un arylcarbonyle ; un hydroxyimino non substitué ou substitué sur l'atome d'oxygène par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un phényle ; un groupe -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub> contenant de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub> ; un groupe -C(=NR<sub>37</sub>)NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub> dans lequel le groupe -NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub> contient de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -CON(OR<sub>40</sub>)R<sub>41</sub> ; lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- R<sub>33</sub> et R<sub>34</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle ou un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ; ou bien R<sub>33</sub> et R<sub>34</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- R<sub>35</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- R<sub>36</sub> représente un formyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle ; un arylcarbonyle ; un hétéroarylcabonyle ; un groupe -C(=W<sub>5</sub>)NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub> dans lequel le groupe -NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub> contient de zéro à sept atomes de carbone ;

- W<sub>5</sub> représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un groupe NR<sub>37</sub> ; un groupe CHR<sub>42</sub> ;

- R<sub>37</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ou bien R<sub>37</sub> ensemble avec R<sub>39</sub> constituent un groupe éthylène ou un groupe triméthylène ;

- R<sub>38</sub> et R<sub>39</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle ou un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ; ou bien R<sub>38</sub> et R<sub>39</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ou bien R<sub>38</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>39</sub> ensemble avec R<sub>37</sub> constituent un groupe éthylène ou un groupe triméthylène ;

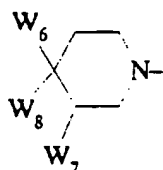
- R<sub>40</sub> et R<sub>41</sub> représentent chacun indépendamment un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;

- R<sub>42</sub> représente un cyano ; un nitro ; un groupe SO<sub>2</sub>R<sub>43</sub> ;

- R<sub>43</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un phényle ;

et lorsque W<sub>4</sub> représente un groupe cyclique ou lorsqu'un substituant de W<sub>4</sub> est un groupe cyclique ou contient un groupe cyclique lesdits groupes cycliques peuvent de plus être substitués sur un atome de carbone par un ou plusieurs (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyles ; et lorsque un substituant de W<sub>4</sub> contient un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle, lesdits groupes aryles ou hétéroaryles peuvent de plus être substitués une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un cyano, un trifluorométhyle, un nitro, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- v - soit un groupe B<sub>5</sub> de formule :



dans laquelle :

- W<sub>6</sub> et W<sub>7</sub> représentent chacun un hydrogène ; ou bien W<sub>6</sub> représente un hydrogène et W<sub>7</sub> représente un hydroxy ;

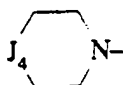
- W<sub>8</sub> représente un aryle ou un hétéroaryle non substitués ou substitués par un aryle, un arylcarbonyle, un hétéroaryle ou un hétéroarylcabonyle, lesdits groupes aryles ou hétéroaryles peuvent de plus être substitués une ou plusieurs fois sur la

- partie aromatique ou hétéroaromatique et sur un atome de carbone par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un cyano ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy ; un formyloxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyloxy ; un groupe -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub> contenant de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub> ; un groupe -C(=NR<sub>37</sub>)NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub> dans lequel le groupe -NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub> contient de zéro à sept atomes de carbone ; un groupe -COOR<sub>44</sub> ; un groupe -CONR<sub>45</sub>R<sub>46</sub> dans lequel le groupe NR<sub>45</sub>R<sub>46</sub> contient de zéro à sept atomes de carbone ; un mercapto ; un groupe -S(O)<sub>s</sub>R<sub>47</sub> ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle ; un formyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle ; lesdits substituants étant identiques ou différents ; lorsque W<sub>6</sub> et W<sub>7</sub> représentent chacun un hydrogène, W<sub>8</sub> est différent d'un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un nitro, un hydroxy, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; d'un pyridyle ; d'un thiényle ; d'un pyrimidyle ; d'un imidazolyle non substitué ou substitué par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou bien W<sub>7</sub> représente un hydrogène et W<sub>6</sub> et W<sub>8</sub> ensemble avec un diradical W<sub>9</sub> et l'atome de carbone de la pipéridine auquel ils sont liés constituent un cycle spirannique dans lequel W<sub>8</sub> représente un phényle qui est substitué en position *ortho* par un diradical W<sub>9</sub> lui-même relié à W<sub>6</sub>, ledit phényle étant non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylthio, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylsulfinyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylsulfonyle ; le diradical W<sub>9</sub> représente un méthylène, un carbonyle ou un sulfonyle ; et W<sub>6</sub> représente un atome d'oxygène ou un groupe -NR<sub>48</sub>- dans lequel R<sub>48</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;
- R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub> et R<sub>39</sub> sont tels que définis ci-dessus pour le groupe B<sub>4</sub> ;
- R<sub>44</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle ; un aryle ; un hétéroaryle ; un arylméthyle ; un hétéroarylméthyle ;
- R<sub>45</sub> et R<sub>46</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle ou un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ; ou bien R<sub>45</sub> et R<sub>46</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- s est zéro, un ou deux ;

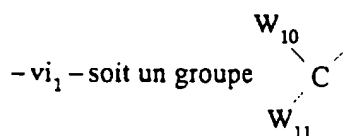
- R<sub>47</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ; un aryle ; un hétéroaryle ;

et lorsque W<sub>8</sub> ou un substituant de W<sub>8</sub> contient un groupe cyclique, ledit groupe cyclique peut de plus être substitué par un ou plusieurs méthyles ; et lorsque un groupe hétéroaryle, constitutif de W<sub>8</sub> ou d'un substituant de W<sub>8</sub>, contient un atome d'azote en tant qu'hétéroatome, ledit atome d'azote peut de plus être substitué par un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle ; et lorsque W<sub>8</sub> ou un substituant de W<sub>8</sub> contient un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy, formyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle, lesdits groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy, formyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle peuvent de plus être substitués par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy ou par un ou plusieurs atomes d'halogène, à la condition qu'un atome de carbone lié à un atome d'azote ou à un atome d'oxygène ne soit pas substitué par un hydroxyle ou un groupe alcoxy et à la condition qu'un atome de carbone en α d'un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbonyle ne soit pas substitué par un atome de chlore, de brome ou d'iode ;

- vi - soit un groupe B<sub>6</sub> de formule :



dans laquelle J<sub>4</sub> représente :



dans lequel :

- W<sub>10</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un benzyle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un naphthyle non substitué ou substitué une à trois fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényle ; un pyrimidyle ; un imidazolyle ;

-  $W_{11}$  représente un groupe  $-\text{CONHR}_{49}$  ;

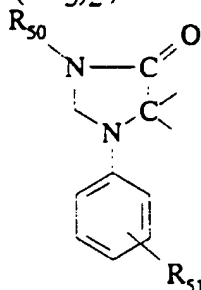
-  $R_{49}$  représente un groupe  $\text{CH}_3-\text{CHOH}-\text{CH}-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$  ;

un groupe  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$  ;

5 un groupe  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ;

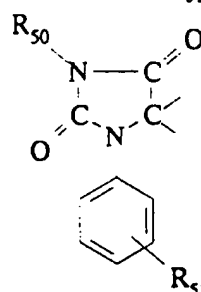
-  $vi_2$  - soit un groupe :

10



-  $vi_3$  - soit un groupe :

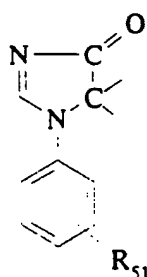
15



20

-  $vi_4$  - soit un groupe :

25



dans lesquels :

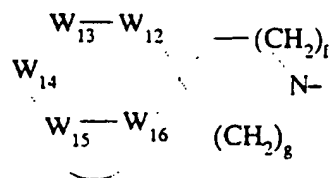
-  $R_{50}$  représente un hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$  ou un benzyle ;

30

-  $R_{51}$  représente de un à trois substituants choisis parmi : un hydrogène, un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ , un  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxy}$ , lesdits substituants étant identiques ou différents ;

-  $vii$  - soit un groupe  $B_7$  de formule :

35



dans laquelle :

- f et g sont chacun indépendamment zéro, un, deux, trois, quatre ou cinq, à la condition que f + g est égal à un, deux, trois, quatre ou cinq ;

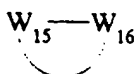
5 - W<sub>12</sub> représente une liaison directe ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène non substitué ou substitué par un oxo, un groupe OR<sub>52</sub>, un halogène, un trifluorométhyle, un phényle lui-même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi parmi : un hydroxy, un cyano, un halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe -S(O)<sub>k</sub>- ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène-S(O)<sub>k</sub>- ; un groupe -S(O)<sub>k</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène ; un groupe -S(O)<sub>k</sub>-NH- ; un groupe -S(O)<sub>j</sub>-NR<sub>52</sub>- ; un groupe -S(O)<sub>j</sub>-NR<sub>52</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène ; un groupe -CONR<sub>52</sub>- ; un groupe -CONR<sub>52</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène ; un groupe -COO- ; un groupe -COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène ;

10 - W<sub>13</sub> représente un groupe -NR<sub>53</sub>- ; un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un sulfinyle ; un sulfonyle ; à la condition que lorsque W<sub>12</sub> représente une liaison directe et lorsque W<sub>14</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène, W<sub>13</sub> soit un groupe -NR<sub>53</sub>- ;

15 - W<sub>14</sub> représente une liaison directe ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène non substitué ou substitué par un oxo, un groupe OR<sub>52</sub>, un halogène, un trifluorométhyle, un phényle lui-même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi parmi : un groupe OR<sub>52</sub>, un halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe -S(O)<sub>k</sub>- ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène-S(O)<sub>k</sub>- ; un groupe -S(O)<sub>k</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène ; un groupe -NHS(O)<sub>j</sub>- ; un groupe -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène -S(O)<sub>j</sub>- ; un groupe -S(O)<sub>j</sub>NR<sub>52</sub>- ; un groupe -S(O)<sub>j</sub>-NR<sub>52</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène ; un groupe -NHCO-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène ; un groupe -NR<sub>52</sub>-CO- ; un groupe -NR<sub>52</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène-CO- ; un groupe -OCO- ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène-OCO- ;

25 - W<sub>15</sub>-W<sub>16</sub> constituent ensemble deux atomes adjacents d'un radical cyclique de formule :

30



ledit radical cyclique étant un phényle, un naphtyle ou un groupe hétéroaryle choisi parmi : un benzimidazolyle, un benzofuranyle, un benzoxazolyle, un furanyle, un imidazolyle, un indolyle, un isoxazolyle, un isothiazolyle, un oxadiazolyle, un oxazolyle, un pyrazinyle, un pyrazolyle, un pyridyle, un pyrimidyle, un pyrrolyle, un quinolyle, un tétrazolyle, un thiadiazolyle, un

35

thiazolyle, un thiényle, un triazolyle ; et ledit radical cyclique phényle, naphthyle ou hétéroaryle étant non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par  $R_{54}$  ;

–  $k$  est zéro, un ou deux ;

–  $j$  est un ou deux ;

5 –  $R_{52}$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_6)$ alkyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un phényle lui-même non substitué ou substitué par un hydroxy, un  $(C_1-C_3)$ alkyle, un cyano, un halogène, un trifluorométhyle ou un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ; un phényle, un pyridyle ou  
10 un thiophène, ledit phényle, pyridyle ou thiophène étant non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi indépendamment parmi : un hydroxy, un  $(C_1-C_4)$ alkyle, un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ; un  $(C_1-C_3)$ alkyloxy ;

15 –  $R_{53}$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_8)$ alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un groupe  $-OR_{52}$ , un oxo, un groupe  $-NHCOR_{52}$ , un groupe  $-NR_{55}R_{56}$ , un cyano, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un phényle lui-même non substitué ou substitué par un hydroxy, un cyano, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle ; un groupe  $-S(O)R_{57}$  ; un groupe  $-CO_2R_{57}$  ; un groupe  $-SO_2R_{57}$  ; un groupe  $-COR_{57}$  ; un  
20 groupe  $-CONR_{56}R_{57}$  ;

–  $R_{54}$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_6)$ alkyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un hydrogène ou un hydroxy ; un oxo ; un groupe  $-OR_{52}$  ; un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un cyano ; un groupe  $-NR_{55}R_{56}$  ; un groupe  $-NR_{55}COR_{56}$  ; un groupe  $-NR_{55}CO_2R_{56}$  ; un groupe  
25  $-NHS(O)_jR_{52}$  ; un groupe  $-NR_{55}S(O)_jR_{56}$  ; un groupe  $-CONR_{55}R_{56}$  ; un groupe  $-COR_{52}$  ; un groupe  $-CO_2R_{52}$  ; un groupe  $-S(O)_jR_{52}$  ; un groupe hétéroaryle, ledit hétéroaryle étant choisi parmi : un benzimidazolyle, un benzofuranyle, un benzoxazolyle, un furanyle, un imidazolyle, un indolyle, un isoxazolyle, un isothiazolyle, un oxadiazolyle, un oxazolyle, un pyrazinyle, un  
30 pyrazolyle, un pyridyle, un pyrimidinyle, un pyrrolyle, un quinolyle, un tétrazolyle, un thiadiazolyle, un thiazolyle, un thiényle, un triazolyle, et ledit hétéroaryle étant non substitué ou substitué une ou deux fois par  $R_{58}$  ;

–  $R_{55}$  représente  $R_{52}$  ;

–  $R_{56}$  représente  $R_{52}$  ;

35 – ou bien  $R_{55}$  et  $R_{56}$  ensemble avec les atomes auxquels ils sont liés constituent un hétérocycle, monocyclique, saturé, de cinq, six ou sept chaînons et contenant



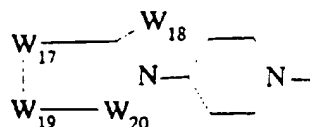
un ou deux hétéroatomes, lesdits hétéroatomes étant choisis indépendamment parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène ou un atome de soufre ; ledit hétérocycle étant non substitué ou substitué une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un atome d'halogène ou un

trifluorométhyle ;  
 - R<sub>57</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi parmi : un hydroxy, un oxo, un cyano, un groupe -OR<sub>52</sub>, un groupe -NR<sub>55</sub>R<sub>56</sub>, un groupe -NR<sub>55</sub>COR<sub>56</sub>, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un phényle lui-même non substitué ou substitué une, deux ou trois fois par un substituant choisi parmi un hydroxy, un oxo, un cyano, un

groupe -NHR<sub>52</sub>, un groupe -NR<sub>55</sub>R<sub>56</sub>, un groupe -NR<sub>55</sub>COR<sub>56</sub>, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;  
 - R<sub>58</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un hydrogène ou un hydroxy ; un oxo ; un groupe -OR<sub>52</sub> ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un cyano ; un groupe -NR<sub>55</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -NR<sub>55</sub>COR<sub>56</sub> ; un groupe -NR<sub>55</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -NHS(O)<sub>j</sub>R<sub>52</sub> ; un groupe -NR<sub>55</sub>S(O)<sub>j</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -CONR<sub>55</sub>R<sub>56</sub> ; un groupe -COR<sub>52</sub> ; un groupe -CO<sub>2</sub>R<sub>52</sub> ; un groupe -S(O)<sub>j</sub>R<sub>52</sub> ; un phényle ;

et le groupe B<sub>7</sub> étant autre que le groupe B<sub>5</sub> lorsque W<sub>7</sub> représente un hydrogène et W<sub>6</sub> et W<sub>8</sub> ensemble avec un diradical W<sub>9</sub> et l'atome de carbone de la pipéridine auquel ils sont liés constituent un cycle spirannique ;

- viii - soit un groupe B<sub>8</sub> de formule :



dans laquelle :

- W<sub>17</sub> représente une liaison directe ; une double liaison ; un radical hydrocarboné divalent ;

- W<sub>18</sub> représente un radical qui est relié à l'atome de carbone de l'hétérocycle soit par une liaison simple lorsque W<sub>17</sub> représente une double liaison, soit par une double liaison dans les autres cas ;

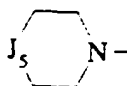
- W<sub>19</sub> représente un hétéroatome non substitué ou éventuellement substitué ;

- W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné dans lequel la position 1 est relié à W<sub>19</sub> ; et,

– les valeurs de W<sub>17</sub>, W<sub>18</sub>, W<sub>19</sub> et W<sub>20</sub> sont choisies parmi :

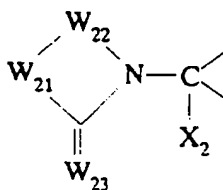
- (a) W<sub>17</sub> représente une liaison directe ; W<sub>18</sub> représente un groupe oxo ou thioxo ; W<sub>19</sub> représente un groupe oxy, thio ou NR<sub>59</sub> ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>3</sub> ; ou bien,
- 5 (b) W<sub>17</sub> représente une liaison directe ; W<sub>18</sub> représente un groupe NR<sub>60</sub> ; W<sub>19</sub> représente un groupe NR<sub>61</sub> ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>3</sub> ; ou bien,
- (c) W<sub>17</sub> représente une double liaison ; W<sub>18</sub> représente un groupe OR<sub>61</sub>, SR<sub>61</sub> ou NR<sub>62</sub>R<sub>63</sub> ; W<sub>19</sub> représente un atome d'azote ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>3</sub> ; ou bien,
- 10 (d) W<sub>17</sub> représente un méthylène non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ; W<sub>18</sub> représente un groupe oxo, thioxo ou NR<sub>64</sub> ; W<sub>19</sub> représente un groupe oxy, thio, sulfinyle, sulfonyle ou NR<sub>61</sub> ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>4</sub> ; ou bien,
- 15 (e) W<sub>17</sub> représente une liaison directe ; W<sub>18</sub> représente un groupe oxo, thioxo ou NR<sub>64</sub> ; W<sub>19</sub> représente un atome d'azote ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>5</sub> ; ou bien
- (f) W<sub>17</sub> représente un groupe méthine non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ; W<sub>18</sub> représente un groupe oxo, thioxo ou NR<sub>64</sub> ; W<sub>19</sub> représente un atome d'azote ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>6</sub> ; ou bien
- 20 (g) W<sub>17</sub> représente un groupe cis-vinylène non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ; W<sub>18</sub> représente un groupe oxo, thioxo ou NR<sub>64</sub> ; W<sub>19</sub> représente un atome d'azote ; W<sub>20</sub> représente un radical hydrocarboné L<sub>7</sub> ;
- R<sub>59</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)alkyle ; un groupe –CH<sub>2</sub>COOR<sub>65</sub> ;
- 25 un groupe –CH<sub>2</sub>CONR<sub>66</sub>R<sub>67</sub> ;
- R<sub>60</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)alkyle ; un cyano, un nitro ; un groupe (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)alkylsulfonyle ;
- R<sub>61</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)alkyle ;
- R<sub>62</sub> et R<sub>63</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)alkyle ;
- 30 – ou bien R<sub>62</sub> et R<sub>63</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 35 – R<sub>64</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>)alkyle ;

- R<sub>65</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;
- R<sub>66</sub> et R<sub>67</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ; un phényle ou un benzyle ;
- L<sub>3</sub> représente un éthylène, un cis-vinylène, un triméthylène ou un tétraméthylène, ledit radical hydrocarboné L<sub>3</sub> étant non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ;
- L<sub>4</sub> représente un éthylène ou un triméthylène, ledit radical hydrocarboné L<sub>4</sub> étant non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ;
- L<sub>5</sub> représente un prop-2-en-1-yliden-3-yle non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ;
- L<sub>6</sub> représente un cis-vinylène non substitué ou substitué par un ou deux groupes méthyles ;
- L<sub>7</sub> représente un méthine non substitué ou substitué par un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ;
- ix - soit un groupe B<sub>9</sub> de formule :



dans laquelle J<sub>5</sub> représente :

- un groupe



dans lequel :

- X<sub>2</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; un groupe -CH<sub>2</sub>-OR<sub>68</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>-SR<sub>68</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>-S(O)R<sub>69</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>69</sub> ; un groupe -COOR<sub>68</sub> ; un groupe -C(=W<sub>24</sub>)NR<sub>70</sub>R<sub>71</sub> ; un groupe -C(R<sub>68</sub>)(OR<sub>72</sub>)(OR<sub>73</sub>) ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)NR<sub>68</sub>C(=W<sub>24</sub>)R<sub>74</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>-NR<sub>68</sub>COOR<sub>74</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>68</sub>C(=W<sub>24</sub>)NR<sub>70</sub>R<sub>71</sub> ;
- W<sub>21</sub> représente une liaison directe et W<sub>22</sub> représente un radical hydrocarboné dans lequel la position 1 est reliée à W<sub>21</sub>, le radical hydrocarboné W<sub>22</sub> étant choisi parmi : un triméthylène, un tétraméthylène, un cis-1-buténylène ou un cis,cis-butadiénylène ;
- ou bien W<sub>21</sub> représente un groupe NR<sub>75</sub> et W<sub>22</sub> représente un radical hydrocarboné choisi parmi : un éthylène, un triméthylène ou un cis-vinylène ;

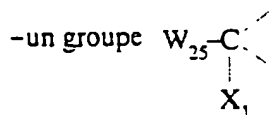
- ou bien  $W_{21}$  représente un atome d'azote et  $W_{22}$  représente un radical cis,cis-prop-2-en-1-yliden-3-yle dans lequel la position 1 est relié à  $W_{21}$  ;
- $W_{23}$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- $W_{24}$  représente un atome d'hydrogène ou un atome de soufre ;
- 5 -  $R_{68}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_6)$ alkyle ;
- $R_{69}$  représente un  $(C_1-C_6)$ alkyle ;
- $R_{70}$  et  $R_{71}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un  $(C_1-C_6)$ alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy ou un  $(C_1-C_3)$ alcoxy ; un  $\omega$ -HO- $(C_1-C_6)$ alkyle ; un  $\omega$ -( $C_1-C_3$ )alcoxy- $(C_1-C_6)$ alkyle ; un  $\omega$ -phényl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; un  $\omega$ - $R_{76}OOC$ -( $C_1-C_6$ )alkyle ; un  $\omega$ - $R_{77}R_{78}NCO$ -( $C_1-C_6$ )alkyle ;
- 10 - ou bien  $R_{70}$  et  $R_{71}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine (ou son S-oxyde) ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un groupe méthyle ou un groupe éthyle ;
- 15 -  $R_{72}$  et  $R_{73}$  représentent chacun indépendamment un  $(C_1-C_3)$ alkyle ;
- ou bien  $R_{72}$  et  $R_{73}$  ensemble constituent un radical hydrocarboné divalent choisi parmi : un éthylène ou un triméthylène ;
- $R_{74}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_6)$ alkyle ;
- $R_{75}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_6)$ alkyle ;
- 20 -  $R_{76}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_3)$ alkyle ;
- $R_{77}$  et  $R_{78}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_3)$ alkyle ;
- x - soit un groupe  $B_{10}$  de formule :

25



dans laquelle  $J_6$  représente :

30



dans lequel :

- $X_1$  est tel que défini ci-dessus pour le groupe  $B_1$  et  $X_1$  étant autre que l'hydrogène lorsque  $W_{25}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle ou un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ;
- $W_{25}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle ou un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ;  $W_{25}$  peut de plus représenter un groupe  $-NR_{79}R_{80}$  lorsque  $X_1$  représente un hydrogène, un cyano, un carboxy, un  $(C_1-C_7)$ alcoxycarbonyl ou un groupe  $-CONR_{19}R_{20}$  ;
- 35

- R<sub>79</sub> et R<sub>80</sub> représentent chacun indépendamment un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- ou bien R<sub>79</sub> et R<sub>80</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;

à la condition que :

1/ lorsque à la fois :

- R<sub>2</sub> représente un groupe méthyle ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ;

- Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;

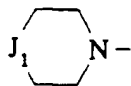
- T représente un groupe -CH<sub>2</sub>- ; un groupe -CO- ; un groupe -COO- ; un groupe -CONR<sub>3</sub> ;

- A représente une liaison directe ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- dans lequel t est un, deux ou trois ; un groupe vinylène ;

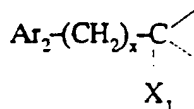
- ou bien -T-A- représente le groupe -SO<sub>2</sub>- ;

- Z représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un nitro ;

- B représente un groupe B<sub>1</sub> de formule :



dans laquelle J<sub>1</sub> représente un groupe :



dans lequel :

- x est zéro ;

- Ar<sub>2</sub> représente un pyrid-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un halogène, un méthyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;

- X<sub>1</sub> soit différent d'un groupe choisi parmi :  
formyle ;

- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylcarbonyle ;

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub> dans lequel m est zéro ou un et R<sub>4</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCOR<sub>5</sub> dans lequel m est zéro ou un et R<sub>5</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel m est un ;

- 5 -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> dans lequel R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>9</sub> pouvant de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- 10 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lequel p est un et R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>11</sub> pouvant de plus représenter un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- 15 -NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub> dans lequel R<sub>12</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>13</sub> représente un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; ou bien R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> ensemble représentent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- dans lequel u est trois ou quatre ;
- 20 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)R<sub>16</sub> dans lequel p est un, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>16</sub> représente un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;
- 25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>COOR<sub>17</sub> dans lequel m est zéro ou un, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>17</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ou un phényle ;
- 30 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub> dans lequel m est zéro ou un, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>18</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un amino libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles, ou un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxy, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxycarbonyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 35 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> dans lequel m est zéro ou un, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> pouvant de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un benzyle ou un phényle ; ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent

un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;

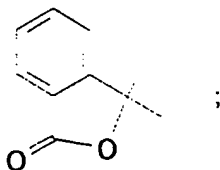
$-(CH_2)_n-COOR_{21}$  dans lequel  $n$  est zéro et  $R_{21}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;

$-(CH_2)_n-C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  dans lequel  $n$  est zéro,  $W_1$  représente un atome d'oxygène et  $R_{19}$  et  $R_{20}$  sont tels que définis ci-dessus ;

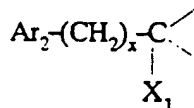
$-CN$  ;

ou bien  $X_1$  ne constitue pas une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;

ou bien  $Ar_2$  et  $X_1$  ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés soient différents d'un groupe de formule :

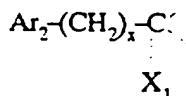


2/ lorsque  $R_1$  est l'hydrogène,  $R_2$  est le groupe méthyle,  $Ar_1$  est le groupe 3,4-dichlorophényle, T-A-Z est le groupe thényle, B est le groupe  $B_1$  dans lequel  $J_1$  est le groupe :



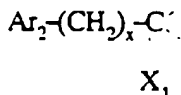
dans lequel  $x$  est un,  $Ar_2$  est le groupe phényle,  $X_1$  soit différent de l'hydrogène :

3/ lorsque  $R_1$  est l'hydrogène,  $R_2$  est le groupe méthyle,  $Ar_1$  est le groupe 3,4-dichlorophényle, T-A-Z est le groupe 2,4-dichlorobenzoyl, B est le groupe  $B_1$  dans lequel  $J_1$  est le groupe :



dans lequel  $x$  est un,  $Ar_2$  est le groupe phényle,  $X_1$  soit différent de l'hydrogène :

4/ lorsque  $R_1$  et  $R_2$  ensemble constituent un groupe  $-(CH_2)_3-$ ,  $Ar_1$  est le groupe 3,4-dichlorophényle, T-A-Z est le groupe 2-(3-méthoxyphényl)acétyle. B est le groupe  $B_1$  dans lequel  $J_1$  est le groupe :



dans lequel  $x$  est un,  $Ar_2$  est phényle,  $X_1$  soit différent de l'hydrogène : ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

2. Un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :

- Z est Z' et représente :

- 5 . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un cyano ; un hydroxy ; un nitro ; un amino non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un benzylamino ; un carboxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyloxy non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un mercapto ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio ; un formyloxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylcarbonyloxy ; un formylamino ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylcarbonylamino ; un benzoylamino ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyl ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyloxycarbonyl ; un carbamoyl non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un uréido non substitué ou substitué une ou deux fois en position 3 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (pyrrolidin-1-yl)carbonylamino, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 10 . un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;
- 15 . un pyridyle ; un thiényl ; un indolyle ; un quinolyle ; un benzothiényl ; un imidazolyle ;
- 20 . Ar<sub>1</sub> est un 3,4-dichlorophényl ;
- . R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
- . B, T et A sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ; ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

25 3. Un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :

- Z est Z\* et représente un groupe pyridyle, thiadiazolyle, indolyle, indazolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, benzotriazolyle, benzofurannyle, benzothiényl, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzoxazinyle, benzodioxinyle, isoxazolyle, benzopyrannyle, thiazolyle, thiényl, furyl, pyrannyle, chroményl, isobenzofurannyle, pyrrolyl, pyrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, indolizinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, acridinyle, isothiazolyle, isochromannyle, chromannyle, dont une ou plusieurs doubles liaisons peuvent être hydrogénées, lesdits groupes pouvant être non substitués ou contenir éventuellement un ou plusieurs substituants tels que : le groupe alkyle, phényle, cyano, hydroxyalkyle, hydroxy,
- 30
- 35



alkylcarbonylamino, alcoxycarbonyl, thioalkyle dans lesquels les alkyles et les alcoxy sont en  $C_1-C_4$  ;

-  $R_1$  et  $R_2$  ensemble constituent un groupe  $-(CH_2)_3-$  ;

-  $Ar_1$  représente un 3,4-dichlorophényle ;

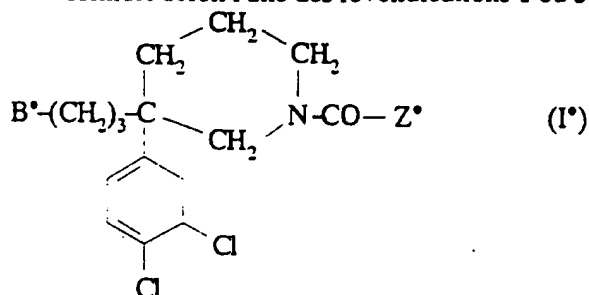
- T représente un groupe  $-CO-$  ;

- A représente une liaison directe ;

- B est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

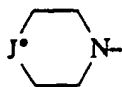
4. Un composé de formule selon l'une des revendications 1 ou 3 de formule :



dans laquelle :

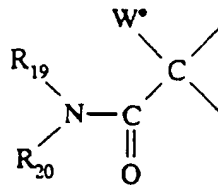
-  $Z^*$  est tel que défini dans la revendication 3 ;

-  $B^*$  représente un groupe de formule :



dans laquelle  $J^*$  représente :

- i - soit un groupe de structure :

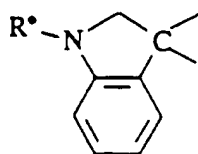


dans lequel :

-  $W^*$  représente un phényle ou un benzyle et  $R_{19}$  et  $R_{20}$  sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

- ou bien  $W^*$  représente un groupe  $-NR_{79}R_{80}$  dans lequel  $R_{79}$  et  $R_{80}$  sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et  $R_{19}$  et  $R_{20}$  représentent chacun l'hydrogène ;

- j - soit un groupe de structure :

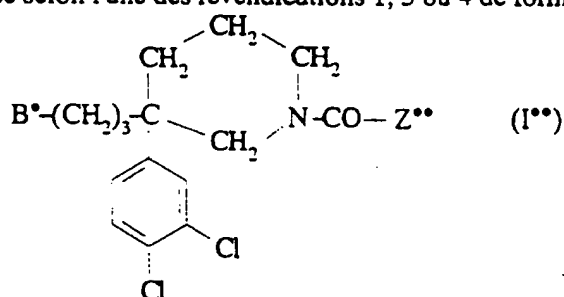


dans lequel :

- R\* représente l'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe acétyle, un groupe méthoxycarbonyle, un groupe diméthylaminocarbonyle ou un groupe méthanesulfonyle ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

5. Un composé selon l'une des revendications 1, 3 ou 4 de formule :

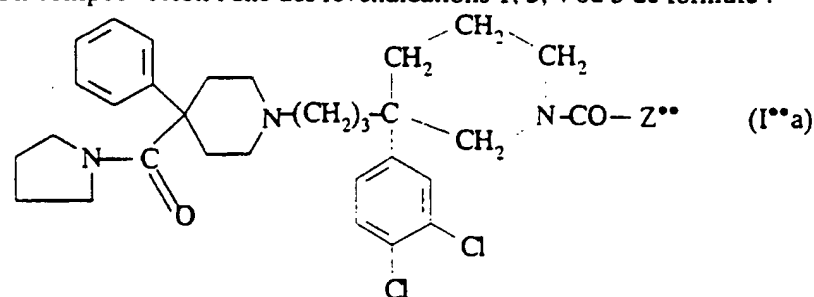


dans laquelle :

- B\* est tel que défini pour un composé de formule (I\*) dans la revendication 4 ;
- Z\*\* représente un pyridyle, par exemple un 4-pyridyle, un 2-thiényle, un 3-thiényle, un 2-furyle ou un 3-furyle ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

6. Un composé selon l'une des revendications 1, 3, 4 ou 5 de formule :



dans laquelle :

- $Z^{**}$  est tel que défini dans la revendication 5 :

et ses sels avec des acides minéraux et organiques.

7. Un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 avant la formule (I)

dans laquelle à la fois :

- B représente un groupe  $B_3$  dans lequel :

- . soit  $W_3$  est l'oxygène,  $R_{29}$  est un  $(C_1-C_4)$ alkyle ou un trifluorométhyle et  $R_{28}$  est un  $(C_1-C_6)$ alkyle, notamment un éthyle ; ou bien  
. soit  $W_3$  est l'oxygène,  $R_{28}$  est un allyle, un cyclohexyle et  $R_{29}$  est un méthyle ; ou bien
- 5 . soit  $W_3$  est l'oxygène,  $R_{28}$  est un éthyle et  $R_{29}$  est un méthylamino ou un diméthylamino ; ou bien  
. soit  $W_3$  est l'oxygène et  $R_{28}$  et  $R_{29}$  ensemble, forment un groupe 1,3-propylène, 1,4-butylène ou cis,cis-1,4-butadiényle ; ou bien  
. soit  $W_3$  est le soufre et  $R_{28}$  et  $R_{29}$ , ensemble, forment un groupe 1,4-butylène ;
- 10 -  $R_1$  et  $R_2$  ensemble constituent un groupe  $-(CH_2)_3-$  ou  $-(CH_2)_4-$  ;  
-  $Ar_1$  représente un 3,4-dichlorophényle ;  
-  $Z = Z'$  tel que défini dans la revendication 2 ;  
-  $T$  et  $A$  sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;
- 15 ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.
8. Un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 ayant la formule (I) dans laquelle à la fois :
- $B$  représente  $B_4$  dans lequel :  $W_4$  est 1-hydroxypropyle, 1-hydroxyéthyle, 1-hydroxybutyle, 2-hydroxybut-2-yle, 4-hydroxyhept-4-yle, 2-hydroxyéthyle,
- 20 1-hydroxyiminopropyle (sin- ou anti-), 1-méthoxyiminopropyle (sin- ou anti-), 2-acétoxyéthyle, 2-acétamidoéthyle, carboxy, éthoxycarbonyl ou pyrrolidin-1-ylcarbonyl ;  
-  $R_1$  et  $R_2$  ensemble constituent un groupe  $-(CH_2)_3-$  ou  $-(CH_2)_4-$  ;  
-  $Ar_1$  représente un 3,4-dichlorophényle ;
- 25 -  $Z = Z'$  tel que défini dans la revendication 2 ;  
-  $T$  et  $A$  sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;  
ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.
9. Un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 ayant la formule (I) dans laquelle à la fois :
- 30 -  $B$  représente un groupe  $B_5$  dans lequel :  $W_7$  est un hydroxy,  $W_6$  est un hydrogène et  $W_8$  est un phényle ; ou bien  $W_6$  et  $W_7$  sont hydrogène et  $W_8$  est choisi parmi les groupes : 5-méthyl-1,3,4-oxadiazol-2-yle, 4-éthoxycarbonylimidazol-2-yle, 2-fluoropyrid-3-yle, 2-méthylthiophényle,
- 35 4-méthylthiophényle, 2-méthylsulfinylphényle, 4-méthylsulfinylphényle ou 4-(N-méthylcarbamoyl)phényle ; ou bien  $W_7$  est l'hydrogène et  $W_6$  et  $W_8$

ensemble avec la pipéridine auquel ils sont liés constituent un groupe : spiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-pipérid]-1'-yle ou un groupe 3-oxospiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-pipérid]-1'-yle.

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;

- Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;

- Z = Z' tel que défini dans la revendication 2 ;

- T et A sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

10. Un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 de formule (I) dans laquelle à la fois :

- B représente un groupe B<sub>6</sub> tel que défini dans la revendication 1 ;

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> ;

- Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;

- Z = Z' tel que défini dans la revendication 2 ;

- T et A sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

11. Un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 ayant la formule (I) dans laquelle à la fois :

- B représente un groupe B<sub>7</sub> choisi parmi :

a) un 1-méthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

b) un 1-benzyloxycarbonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

c) un spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

d) un 1-acétyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

e) un 1-propionyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

f) un 1-formyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

g) un 1-*tert*-butylcarbonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

h) un 1-méthylaminocarbonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

i) un 1-éthoxycarbonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

j) un 1-éthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

k) un 1-isopropanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

l) un iodure de 1'-méthyl-1-méthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipéridinio-1')

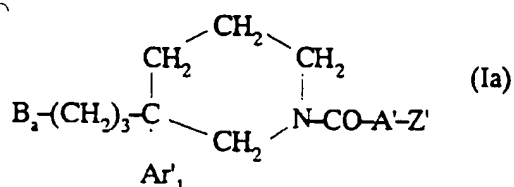
m) un 1-(2-aminoacétyl)-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)

n) un 1-méthyl-spiro(indol-2-one-3,4'-pipérid-1'-yle)

o) un 2-méthyl-spiro(isoindol-1-one-3,4'-pipérid-1'-yle)

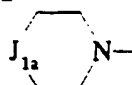
- p) un spiro(2-oxo-tétrahydroquinoline-4-4'-pipérid-1'-yle)  
 q) un 1-méthyl-spiro(2-oxo-tétrahydroquinoline-4,4'-pipérid-1'-yle)  
 r) un spiro(2,3-dihydrobenzothiophène-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 s) un 5-fluoro-spiro(2,3-dihydrobenzofurane-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 5 t) un spiro(2,3-dihydrobenzofurane-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 u) un 1-oxyde-spiro(2,3-dihydrobenzothiophène-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 v) un 1,1-dioxyde-spiro(2,3-dihydrobenzothiophène-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 w) un 5-fluoro-1-méthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 x) un 1-méthanesulfonyl-5-méthoxy-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 10 y) un 1-méthanesulfonyl-5-méthyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 z) un 5-chloro-1-méthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 aa) un 7-fluoro-1-méthanesulfonyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 ab) un 1-acétyl-5-fluoro-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 ac) un 1-acétyl-5-chloro-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 15 ad) un 1-acétyl-5-méthyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 ae) un 1-acétyl-6-fluoro-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 af) un 1-acétyl-4-fluoro-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle)  
 ag) un 1-(N,N-diméthylcarbamoyl)-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yle) ;  
 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;  
 20 - Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;  
 - Z = Z' tel que défini dans la revendication 2 ;  
 - T et A sont tels que définis précédemment pour (I) dans la revendication 1 ;  
 ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.
12. Un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 ayant la formule (I)  
 25 dans laquelle à la fois :  
 - B représente un groupe B<sub>8</sub>, dans lequel : W<sub>17</sub> représente une liaison directe,  
 W<sub>18</sub> représente un groupe oxo ou thioxo, W<sub>19</sub> représente un groupe oxy ou NH et  
 W<sub>20</sub> représente un groupe éthylène ou triméthylène ;  
 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;  
 30 - Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;  
 - Z = Z' tel que défini selon la revendication 2 ;  
 - T et A sont tels que définis précédemment pour (I) pour la revendication 1 ;  
 ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.
13. Un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 ayant la formule (I)  
 35 dans laquelle à la fois :

- B représente un groupe B<sub>9</sub> dans lequel : X<sub>2</sub> représente un groupe -COOR<sub>68</sub> ou un groupe -C(=W<sub>24</sub>)NR<sub>70</sub>R<sub>71</sub>, et W<sub>21</sub>, W<sub>22</sub> et W<sub>23</sub> ensemble avec l'atome d'azote constituent un groupe 2-oxopipéridino ou un groupe 2-oxo-perhydropyrimidin-1-yle ;
- 5 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
- Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
- Z = Z' tel que défini à la revendication 2 ;
- T et A sont tels que définis précédemment pour (I) à la revendication 1 ; ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.
- 10 14. Un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 de formule (I) dans laquelle à la fois :
- B représente un groupe B<sub>10</sub> tel que défini dans la revendication 1 ;
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;
- Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
- 15 - Z = Z' tel que défini à la revendication 2 ;
- T et A sont tels que définis précédemment pour (I) à la revendication 1 ; ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.
15. Un composé selon la revendication 1, 2 ou 14 de formule (I) dans laquelle à la fois :
- 20 - B représente un groupe B<sub>10</sub> dans lequel J<sub>6</sub> représente un groupe :
- $$\begin{array}{c} \diagup \\ W_{25}-C \\ \diagdown \\ X_1 \end{array}$$
- dans lequel :
- 25 - W<sub>25</sub> représente un pipérid-1-yle et X<sub>1</sub> représente un hydrogène ou bien W<sub>25</sub> représente un azétidin-1-yle, un pyrrolidin-1-yle, un pipérid-1-yle, un morpholin-4-yle, un thiomorpholin-4-yle ou un perhydroazépin-1-yle et X<sub>1</sub> représente un carboyle ;
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble constituent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ;
- 30 - Ar<sub>1</sub> représente un 3,4-dichlorophényle ;
- Z = Z' tel que défini à la revendication 2 ;
- T représente un groupe -CO- ;
- A représente une liaison directe ;
- ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.
- 35 16. Un composé selon l'une des revendications 1 ou 2 de formule :



dans laquelle :

- Ar'<sub>1</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- A' représente une liaison ou un groupe -CH<sub>2</sub>- ;
- Z' est tel que défini dans la revendication 2 ;
- B<sub>a</sub> représente un groupe B<sub>1a</sub> de formule :



dans laquelle J<sub>1a</sub> représente un groupe  $\text{Ar}_{2a}-(\text{CH}_2)_x-\text{C}-\text{X}_{1a}$

dans lequel :

- x est zéro ;
- Ar<sub>2a</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- X<sub>1a</sub> représente un groupe choisi parmi :
  - . hydrogène ;
  - . (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>4</sub> dans lequel m est deux et R<sub>4</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCOR<sub>5</sub> dans lequel :
    - m est deux et R<sub>5</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ; ou
    - m est zéro ou un et R<sub>5</sub> représente un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;
  - . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel m est zéro ou deux ;

- . -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un formyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;
- . -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR<sub>7</sub> dans lequel n est zéro ou un et R<sub>7</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;
- 5 . -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>j</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel j est un ou deux ;
- . -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> dans lequel R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent l'hétérocycle pipérazine non substitué ou substitué en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 10 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lequel p est deux et R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>11</sub> peut de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- . -NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub> dans lequel R<sub>12</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>13</sub> représente un vinyle, un furyle, un thiényle, un pyrrolyle ou un imidazolyle ;
- 15 . -NR<sub>14</sub>COCOR<sub>15</sub> dans lequel R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>15</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;
- . -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)R<sub>16</sub> dans lequel p est deux, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>16</sub> représente un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un
- 20 phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ; et p est un, W<sub>1</sub> représente un atome de soufre et R<sub>14</sub> et R<sub>16</sub> sont tels que l'on vient de les définir ou bien W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène, R<sub>14</sub> est tel que l'on vient de le définir et R<sub>16</sub> représente un vinyle ; un furyle, un thiényle, un pyrrolyle ou un imidazolyle ;
- 25 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>COOR<sub>17</sub> dans lequel m est deux, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>17</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ou un phényle ;
- . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub> dans lequel m est deux, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>18</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué
- 30 une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxy, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 35 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> dans lequel m est deux, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou



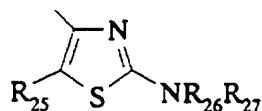
un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un phényle, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; et m est zéro ou un, W<sub>1</sub> représente un atome de soufre et R<sub>14</sub>, R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> sont tels que l'on vient de les définir ou bien W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène, R<sub>14</sub> et R<sub>19</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>20</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un phényle, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent l'hétérocycle pipérazine non substitué ou substitué en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

. -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>21</sub> dans lequel n est un et R<sub>21</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; et n est zéro et R<sub>21</sub> représente un hydrogène ;

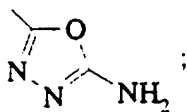
. -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=W<sub>1</sub>)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> dans lequel n est un, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre et R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un phényle, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; et n est zéro ; W<sub>1</sub> représente un atome de soufre et R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> sont tels que l'on vient de les définir ou bien W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène, R<sub>19</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>20</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un phényle, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent

l'hétérocycle pipérazine non substitué ou substitué en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

-CO-NR<sub>22</sub>NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> dans lequel R<sub>22</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>23</sub> et R<sub>24</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;

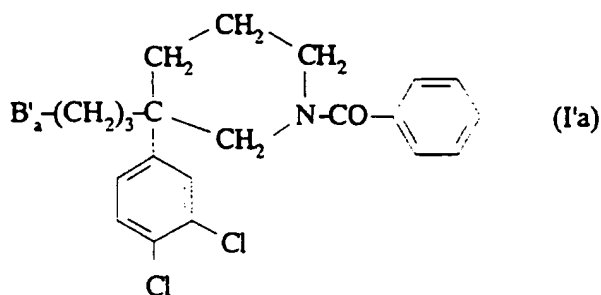


dans lequel R<sub>25</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>27</sub> peut de plus représenter un formyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;



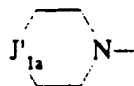
ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

17. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 16 de formule :

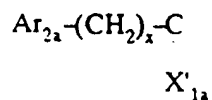


dans laquelle :

- B'<sub>a</sub> représente un groupe B'<sub>1a</sub> de formule :



dans laquelle J'<sub>1a</sub> représente un groupe



dans lequel :

- x est zéro ;

- Ar<sub>2a</sub> est tel que défini pour un composé de formule (Ia) dans la revendication 16 ;

- X'<sub>1a</sub> représente un groupe choisi parmi :

.  $-O-CH_2-CH_2-OR_6$  dans lequel  $R_6$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un formyle ; un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ;

.  $-NR_{12}COR_{13}$  dans lequel  $R_{12}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{13}$  représente un vinyle, un furyle, un thiényle, un pyrrolyle ou un imidazolyle ;

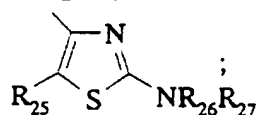
5 .  $-NR_{14}COCOR_{15}$  dans lequel  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{15}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ;

.  $-(CH_2)_p-NR_{14}C(=W_1)R_{16}$  dans lequel  $p$  est un,  $W_1$  représente un atome d'oxygène,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{16}$  représente un vinyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ou un imidazolyle ;

10 .  $-(CH_2)_m-NR_{14}C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  dans lequel  $m$  est zéro,  $W_1$  représente un atome d'oxygène,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle,  $R_{19}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{20}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle substitué par un hydroxy, un  $(C_1-C_3)$ alcoxy, un phényle, un carboxy ; un  $(C_1-C_3)$ alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles ;

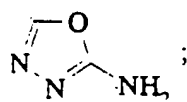
15 .  $-CO-NR_{22}-NR_{23}R_{24}$  dans lequel  $R_{22}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{23}$  et  $R_{24}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;

20



dans lequel  $R_{25}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle,  $R_{26}$  et  $R_{27}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{27}$  peut de plus représenter un formyle ou un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ;

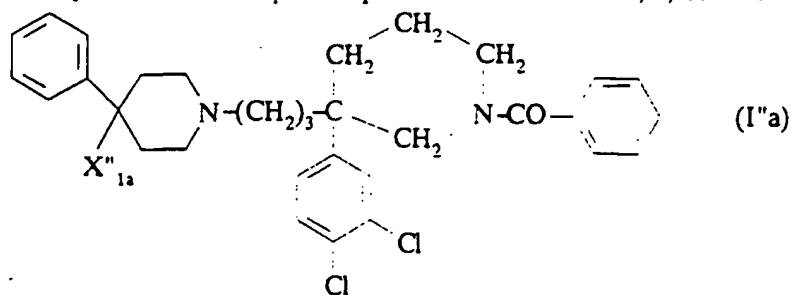
25



et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

18. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 16 ou 17 de formule :

30



35

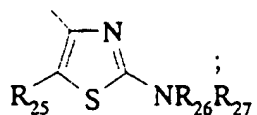
dans laquelle :

–  $X''_{1a}$  représente un groupe choisi parmi :

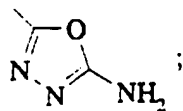
–  $-O-CH_2-CH_2-OR_6$  dans lequel  $R_6$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un formyle ; un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ; de préférence un hydrogène ou un acétyle ;

5 .  $-NR_{12}COR_{13}$  dans lequel  $R_{12}$  représente un hydrogène ou  $(C_1-C_7)$ alkyle, de préférence un hydrogène, et  $R_{13}$  représente un vinyle, un furyle, un thiényle, un pyrrolyle ou un imidazolyle, de préférence un furyle ou un thiényle ;

10 .  $-NR_{14}COCOR_{15}$  dans lequel  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle, de préférence un hydrogène, et  $R_{15}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alcoxy, de préférence un éthoxy ;

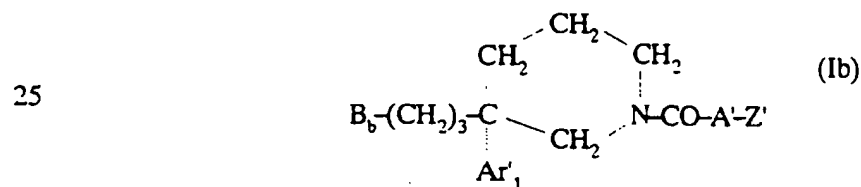


15 dans lequel  $R_{25}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle, de préférence un hydrogène, et  $R_{26}$  et  $R_{27}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{27}$  peut de plus représenter un formyle ou un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle, de préférence  $R_{26}$  et  $R_{27}$  représentent un hydrogène ;



20 et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

19. Un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 de formule :



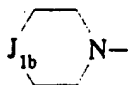
dans laquelle :

30 –  $Ar'_1$  représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un  $(C_1-C_4)$ alcoxy, un  $(C_1-C_4)$ alkyle, un trifluorométhyle, un méthoxydioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

–  $A'$  représente une liaison directe ou un groupe  $-CH_2-$  ;

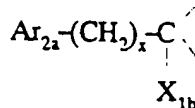
–  $Z'$  est tel que défini dans la revendication 2 ;

35 –  $B_b$  représente un groupe  $B_{1b}$  de formule :



dans laquelle  $J_{1b}$  représente un groupe

5



dans lequel :

-  $x$  est un ;

10

-  $Ar_{2a}$  représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un  $(C_1-C_4)$ alcoxy, un  $(C_1-C_4)$ alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

-  $X_{1b}$  représente un groupe choisi parmi :

15

. hydrogène ;

.  $(C_1-C_7)$ alkyle ;

. formyle ;

.  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ;

.  $-(CH_2)_m-OR_4$  ;

20

.  $-(CH_2)_m-OCOR_5$  ;

.  $-(CH_2)_m-OCONH-(C_1-C_7)$ alkyle ;

.  $-O-CH_2CH_2-OR_6$  ;

.  $-(CH_2)_n-SR_7$  ;

.  $-CH_2-S(O)_j-(C_1-C_7)$ alkyle ;

.  $-NR_8R_9$  ;

25

.  $-(CH_2)_p-NR_{10}R_{11}$  ;

.  $-NR_{12}COR_{13}$  ;

.  $-NR_{14}COCOR_{15}$  ;

.  $-(CH_2)_p-NR_{14}C(=W_1)R_{16}$  ;

.  $-(CH_2)_m-NR_{14}COOR_{17}$  ;

30

.  $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{18}$  ;

.  $-(CH_2)_m-NR_{14}C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  ;

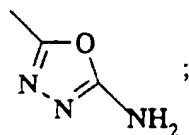
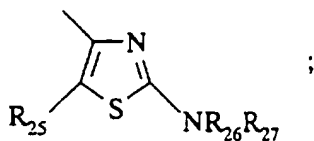
.  $-(CH_2)_n-COOR_{21}$  ;

.  $-(CH_2)_n-C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  ;

.  $-CO-NR_{22}-NR_{23}R_{24}$  ;

35

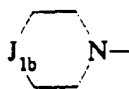
.  $-CN$  ;



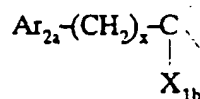
ou bien  $X_{1b}$  constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est  
lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;  
dans lesquels :

- m est zéro, un ou deux ;
- n est zéro ou un ;
- p est un ou deux ;
- j est un ou deux ;
- $W_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- $R_4$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_5$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle , un pyridyle ;
- $R_6$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un formyle ; un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ;
- $R_7$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_8$  et  $R_9$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_9$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ;
- ou bien  $R_8$  et  $R_9$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_{11}$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- $R_{12}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_{13}$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;

- ou bien  $R_{12}$  et  $R_{13}$  ensemble représentent un groupe  $-(CH_2)_u-$  dans lequel  $u$  est trois ou quatre ;
- $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_{15}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ;
- 5 -  $R_{16}$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
- $R_{17}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle ou un phényle ;
- $R_{18}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux
- 10  $(C_1-C_7)$ alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un  $(C_1-C_7)$ alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un  $(C_1-C_7)$ alcoxy, un carboxy, un  $(C_1-C_7)$ alcoxycarbonyle, un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles, lesdits substituants étant
- 15 identiques ou différents ;
- $R_{19}$  et  $R_{20}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_{20}$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle substitué par un hydroxy, un  $(C_1-C_3)$ alcoxy, un phényle, un
- 20 carboxy, un  $(C_1-C_3)$ alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles ;
- ou bien  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou
- 25 substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_{21}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_{22}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_{23}$  et  $R_{24}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- 30 -  $R_{25}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- $R_{26}$  et  $R_{27}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_{27}$  peut de plus représenter un formyle ou un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ;
- à la condition que :
- 35 - lorsque  $Ar'_1$  est le groupe 3,4-dichlorophényle,  $-A'-Z'$  est le groupe 3-méthoxybenzyle,  $B_b$  est le groupe  $B_{1b}$  de formule :



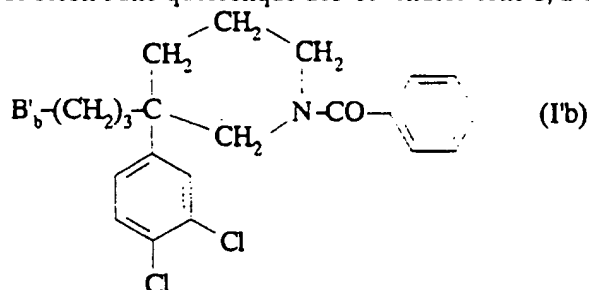
dans laquelle  $J_{1b}$  représente le groupe



dans lequel  $x$  est un,  $\text{Ar}_{2a}$  est un groupe phényle,  $\text{X}_{1b}$  soit différent de l'hydrogène ;

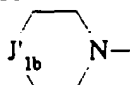
ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

20. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 19 de formule :

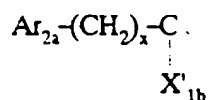


dans laquelle :

-  $B'_{1b}$  représente un groupe  $B'_{1b}$  de formule :



dans laquelle  $J'_{1b}$  représente un groupe



dans lequel :

-  $x$  est un ;

-  $\text{Ar}_{2a}$  représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

-  $\text{X}'_{1b}$  représente un groupe choisi parmi :

·  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle ;

·  $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}_4$  dans lequel  $m$  est un ou deux et  $\text{R}_4$  représente un hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle ;



- .  $-(CH_2)_m-OCOR_5$  dans lequel :  
 $m$  est zéro et  $R_5$  représente un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;  
 ou  
 $m$  est un ou deux et  $R_5$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;
- .  $-(CH_2)_m-OCONH-(C_1-C_7)$ alkyle dans lequel  $m$  est zéro, un ou deux ;
- .  $-O-CH_2-CH_2-OR_6$  dans lequel  $R_6$  représente un hydrogène ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un formyle ; un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyle ;
- .  $-(CH_2)_n-SR_7$  dans lequel  $n$  est zéro ou un et  $R_7$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;
- .  $-CH_2-S(O)_j-(C_1-C_7)$ alkyle dans lequel  $j$  est un ou deux ;
- .  $-NR_8R_9$  dans lequel  $R_8$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_9$  représente un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ou un benzyle ; ou bien  $R_8$  et  $R_9$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- .  $-(CH_2)_p-NR_{10}R_{11}$  dans lequel  $p$  est un ou deux,  $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_{11}$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- .  $-NR_{12}COR_{13}$  dans lequel  $R_{12}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{13}$  représente un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle, un pyridyle, un furyle, un thiényl, un pyrrolyl, un imidazolyle ; ou bien  $R_{12}$  et  $R_{13}$  ensemble représentent un groupe  $-(CH_2)_u-$  dans lequel  $u$  est trois ou quatre ;
- .  $-NR_{14}COCOR_{15}$  dans lequel  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{15}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ;
- .  $-(CH_2)_p-NR_{14}C(=W_1)R_{16}$  dans lequel  $p$  est un ou deux,  $W_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{16}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényl ; un pyrrolyl ; un imidazolyle ;

.  $-(CH_2)_m-NR_{14}COOR_{17}$  dans lequel m est zéro, un ou deux,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{17}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle ou un phényle ;

5 .  $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{18}$  dans lequel m est zéro, un ou deux,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle et  $R_{18}$  représente un  $(C_1-C_7)$ alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un  $(C_1-C_7)$ alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un  $(C_1-C_7)$ alcoxy, un carboxy, un  $(C_1-C_7)$ alcoxycarbonyle, un  $(C_1-C_7)$ alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

10 .  $-(CH_2)_m-NR_{14}C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  dans lequel m est zéro, un ou deux,  $W_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,  $R_{14}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_{20}$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle substitué par un hydroxy, un  $(C_1-C_3)$ alcoxy ; un phényle ; un carboxy ; un  $(C_1-C_3)$ alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles ;

20 ou bien  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;

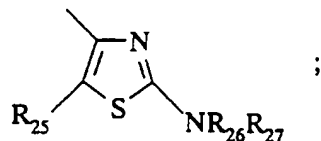
25 .  $-(CH_2)_n-COOR_{21}$  dans lequel n est un et  $R_{21}$  représente un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;

30 .  $-(CH_2)_n-C(=W_1)NR_{19}R_{20}$  dans lequel n est zéro ou un,  $W_1$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et  $R_{19}$  et  $R_{20}$  représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un  $(C_1-C_7)$ alkyle ;  $R_{20}$  peut de plus représenter un  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ; un  $(C_3-C_7)$ cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un  $(C_1-C_7)$ alkyle substitué par un hydroxy, un  $(C_1-C_3)$ alcoxy, un phényle, un carboxy ; un  $(C_1-C_3)$ alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux  $(C_1-C_7)$ alkyles ; ou bien  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la

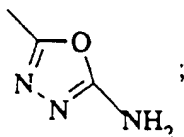
35

pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

-CO-NR<sub>22</sub>-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> dans lequel R<sub>22</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>23</sub> et R<sub>24</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;

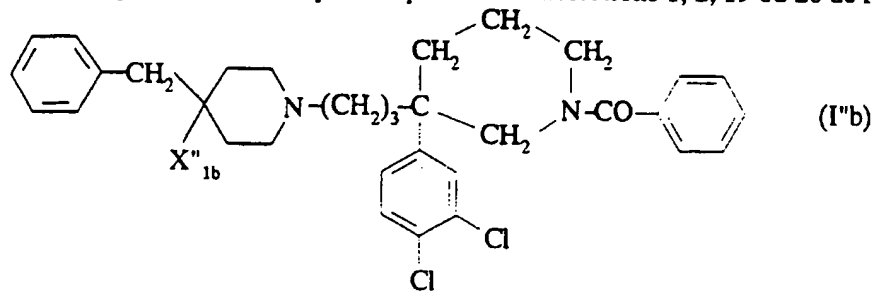


dans lequel R<sub>25</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, et R<sub>27</sub> peut de plus représenter un formyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;



et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

21. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 19 ou 20 de formule :



dans laquelle :

- X''<sub>1b</sub> représente un groupe choisi parmi :

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lequel p est un, R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> représentent chacun un hydrogène ;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>14</sub>C(= W<sub>1</sub>)R<sub>16</sub> dans lequel p est un, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>16</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, de préférence un éthyle ;

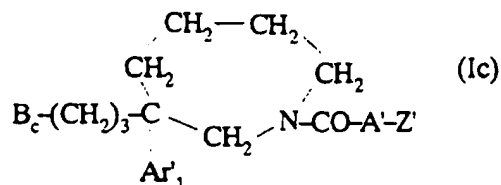
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>COOR<sub>17</sub> dans lequel m est zéro, R<sub>14</sub> représente un hydrogène et R<sub>17</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, de préférence un éthyle ;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(= W<sub>1</sub>)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> dans lequel n est zéro, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène, et R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non

substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, de préférence la pyrrolidine ;

et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

22. Un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 de formule :



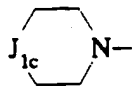
dans laquelle :

- Ar'<sub>1</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

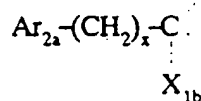
- A' représente une liaison directe ou un groupe -CH<sub>2</sub>- ;

- Z' est tel que défini précédemment dans la revendication 2 ;

- B<sub>c</sub> représente un groupe B<sub>1c</sub> de formule :



dans laquelle J<sub>1c</sub> représente un groupe



dans lequel :

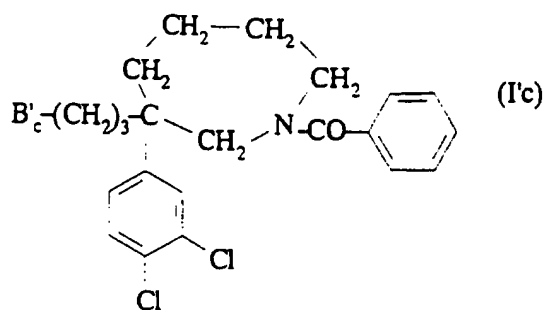
- x est zéro ou un ;

- Ar<sub>2a</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- X<sub>1b</sub> est tel que défini pour un composé de formule (I<sub>b</sub>) dans la revendication 19 ;

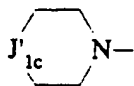
ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

23. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 22 de formule :

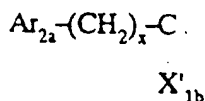


dans laquelle :

– B'<sub>c</sub> représente un groupe B'<sub>1c</sub> de formule :



dans laquelle J'<sub>1c</sub> représente un groupe



dans lequel :

– x est zéro ou un ;

– Ar<sub>2a</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

– X'<sub>1b</sub> représente un groupe choisi parmi :

– (C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>)alkyle ;

– (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–OR<sub>4</sub> dans lequel m est un ou deux et R<sub>4</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>)alkyle ;

– (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–OCOR<sub>5</sub> dans lequel m est zéro et R<sub>5</sub> représente un (C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ; et m est un ou deux et R<sub>5</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;

– (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–OCONH–(C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel m est zéro, un ou deux ;

– O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un hydrogène : un (C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>)alkyle ; un formyle ; un (C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;

– (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–SR<sub>7</sub> dans lequel n est zéro ou un et R<sub>7</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>)alkyle ;

– CH<sub>2</sub>–S(O)<sub>j</sub>–(C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>)alkyle dans lequel j est un ou deux ;

- 5 . -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>9</sub> représente un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ou un benzyle ; on bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 10 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lequel p est un ou deux, R<sub>10</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>11</sub> représente un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- 15 . -NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub> dans lequel R<sub>12</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>13</sub> représente un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle, un pyridyle, un furyle, un thiényl, un pyrrolyle, un imidazolyle ; ou bien R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> ensemble représentent un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- dans lequel u est trois ou quatre ;
- 20 . -NR<sub>14</sub>COCOR<sub>15</sub> dans lequel R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>15</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;
- 25 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)R<sub>16</sub> dans lequel p est un ou deux, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>16</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un benzyle ; un vinyle ; un pyridyle ; un furyle ; un thiényl ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
- 30 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>COOR<sub>17</sub> dans lequel m est zéro, un ou deux, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>17</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ou un phényle ;
- 35 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub> dans lequel m est zéro, un ou deux, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>18</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxy, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxycarbonyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 40 . -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>14</sub>C(=W<sub>1</sub>)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> dans lequel m est zéro, un ou deux, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, R<sub>14</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus

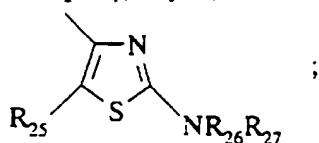
représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy ; un phényle ; un carboxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ;

ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi : l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

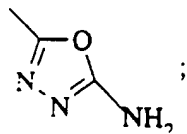
. -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>21</sub> dans lequel n est un et R<sub>21</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;

. -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=W<sub>1</sub>)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> dans lequel n est zéro ou un, W<sub>1</sub> représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus représenter un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylméthyle ; un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un benzyle ; un phényle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle substitué par un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un phényle, un carboxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxycarbonyle ou un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles ; ou bien R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

. -CO-NR<sub>22</sub>-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> dans lequel R<sub>22</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle et R<sub>23</sub> et R<sub>24</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ;



dans lequel R<sub>25</sub> représente un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, et R<sub>27</sub> peut de plus représenter un formyle ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ;



et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

24. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 14, 15, 16 à 23 choisi parmi :
- la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;
  - 5 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-pipéridinopipérid-1-yl)propyl]pipéridine ;
  - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-carbamoyl-4-pipéridinopipérid-1-yl)propyl]pipéridine ;
  - la 3-[3-[4-(acryloyl-N-méthylamino)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;
  - 10 la 3-[3-[4-(2-aminothiazol-4-yl)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;
  - la 3-[3-(4-acétyl-4-benzylpipérid-1-yl)propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;
  - 15 la 3-[3-[4-(acétylamino)-4-benzylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;
  - la 1-benzoyl-3-[3-[4-benzyl-4-(propionylaminométhyl)pipérid-1-yl]propyl]-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;
  - la 1-benzoyl-3-[3-[4-benzyl-4-(éthoxycarbonylamino)pipérid-1-yl]propyl]-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;
  - 20 la 1-benzoyl-3-[3-[4-benzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;
  - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(diméthylaminocarbonyl)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]perhydroazépine ;
  - 25 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(2-hydroxyéthoxy)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;
  - la 3-[3-[4-(2-acétyloxyéthoxy)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;
  - la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(2-furoylamino)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;
  - 30 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(2-thénoylamino)-4-phényl]pipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;
  - la 3-(3,4-dichlorophényl)-1-isonicotinoyl-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;
  - 35 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)propyl]pipéridine ;



la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[1-acétyl-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)]propyl]pipéridine ;

la 3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)carbonyl]pipérid-1-yl] propyl]-1-(2-thénovyl)pipéridine ;

la 3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)carbonyl]pipérid-1-yl]propyl-1-(3-thénovyl)pipéridine ;

la 3-(3,4-dichlorophényl)-1-(2-furoyl)-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)carbonyl]pipérid-1-yl]propylpipéridine ;

la 3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-furoyl)-3-[3-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)carbonyl]pipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;

la 3-[3-[4-(2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(éthoxalylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]propyl]pipéridine ;

15 la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-carbamoyl-4-morpholinopipérid-1-yl)propyl]pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[1-(méthoxycarbonyl)-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)]propyl]pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[1-(N,N-diméthylcarbamoyl)-spiro  
(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)]propyl]pipéridine ;

la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[1-(méthanesulfonyl)-spiro(indoline-3,4'-pipérid-1'-yl)]propyl]pipéridine ;

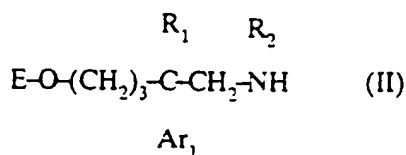
sous forme de racémates ou de l'un de leurs énantiomères (+) ou (-), et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

25 25. Solvates des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 24 et des sels de ceux-ci.

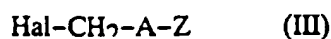
26. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 et de ses sels, caractérisé en ce que :

1) on traite un composé de formule :

30

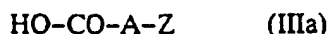


35 dans laquelle  $Ar_1$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, - soit avec un dérivé halogéné de formule :



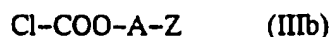
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, A et Z sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe  $-\text{CH}_2-$  ;

5 - soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



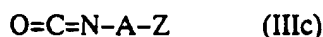
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe  $-\text{CO}-$  ;

- soit avec un chloroformiate de formule :



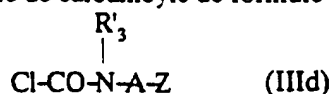
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe  $-\text{COO}-$  ;

- soit avec un isocyanate de formule :



15 dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe  $-\text{CO-NR}_3-$  dans lequel  $\text{R}_3$  représente l'hydrogène ;

- soit avec un chlorure de carbamoyle de formule :



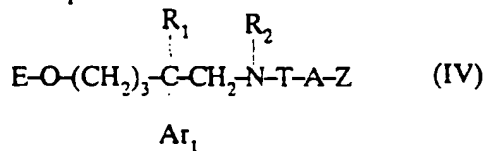
dans laquelle A et Z sont tels que définis précédemment,  $\text{R}'_3$  représente un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est  $-\text{CONR}_3-$  dans lequel  $\text{R}_3$  est un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;

- soit avec un chlorure de sulfonyle de formule :

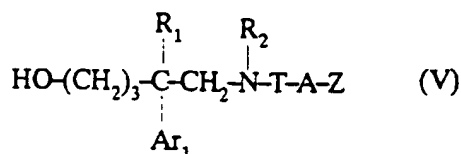


dans laquelle Z est tel que défini précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où  $-\text{T-A}-$  est un groupe  $-\text{SO}_2-$  ;

pour obtenir un composé de formule :



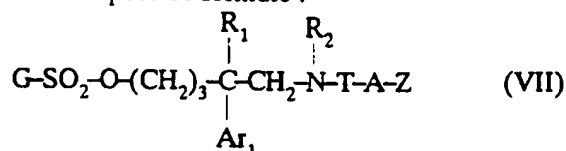
2) on élimine éventuellement le groupe O-protecteur du composé de formule (IV), par action d'un acide ou d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :



3) on traite l'alcool (V) avec un composé de formule :

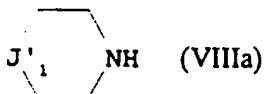


dans laquelle G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle, pour obtenir un composé de formule :

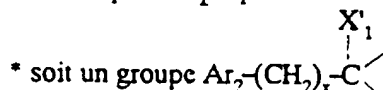


4) on fait réagir le composé (VII)

- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



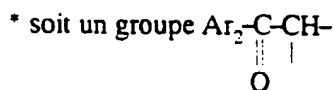
dans laquelle J'<sub>1</sub> représente :



dans lequel Ar<sub>2</sub> et x sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et X'<sub>1</sub> représente soit X<sub>1</sub> tel que défini pour (I), soit un précurseur de X<sub>1</sub>, étant entendu que lorsque X'<sub>1</sub> contient un groupe hydroxyle ou un groupe aminé, ces groupes peuvent être protégés ;

\* soit un groupe Ar<sub>2</sub>-CH=C.

dans lequel Ar<sub>2</sub> est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;



dans lequel Ar<sub>2</sub> est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

\* soit un groupe Ar<sub>2</sub>- $\overset{\overset{\text{OH}}{\mid}}{\text{C}}-\text{CH}-$

dans lequel Ar<sub>2</sub> est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

\* soit un groupe Ar<sub>2</sub>- $\overset{\overset{\text{N-O}-(\text{CH}_2)_r-\text{Am}_1}{\mid}}{\text{C}}-\text{CH}-$

dans lequel Ar<sub>2</sub>, Am<sub>1</sub> et r sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

\* soit un groupe  $\text{Ar}_2\text{-W}_2\text{-CH-}$

dans lequel  $\text{Ar}_2$  et  $\text{W}_2$  sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



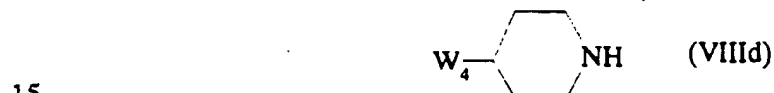
dans laquelle  $\text{J}_2$  est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



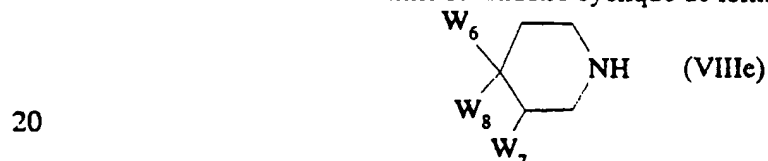
dans laquelle  $\text{J}_3$  est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle  $\text{W}_4$  est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



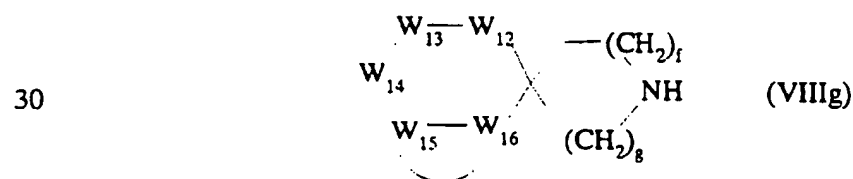
dans laquelle  $\text{W}_6$ ,  $\text{W}_7$  et  $\text{W}_8$  sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



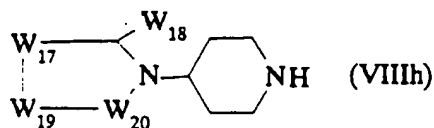
dans laquelle  $\text{J}_4$  est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit avec un composé de formule :



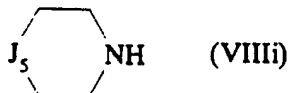
dans laquelle f, g,  $\text{W}_{12}$ ,  $\text{W}_{13}$ ,  $\text{W}_{14}$ ,  $\text{W}_{15}$ ,  $\text{W}_{16}$  sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

35 – soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



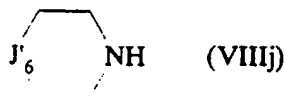
dans laquelle  $W_{17}$ ,  $W_{18}$ ,  $W_{19}$  et  $W_{20}$  sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit avec une amine secondaire cyclique de formule :

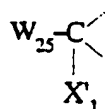


dans laquelle  $J_5$  est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle  $J'_6$  représente un groupe

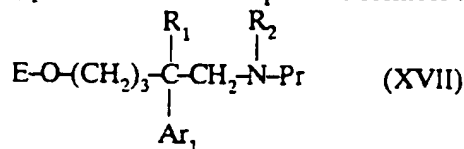


dans lequel  $W_{25}$  est tel que défini précédemment pour (I) et  $X'_1$  représente  $X_1$  tel que défini pour (I) dans la revendication 1, soit un précurseur de  $X_1$ , étant entendu que lorsque  $X'_1$  contient un groupe hydroxyle ou un groupe aminé, ces groupes peuvent être protégés ;

5) et, après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou des groupes aminés, ou transformation éventuelle de  $X'_1$  en  $X_1$ , on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

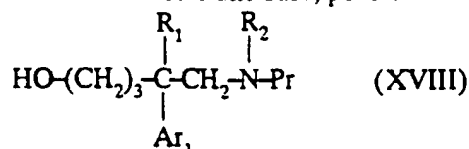
27. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 et de ses sels, caractérisé en ce que :

1') on protège l'atome d'azote du composé de formule (II) tel que défini dans la revendication 25, pour obtenir un composé de formule :

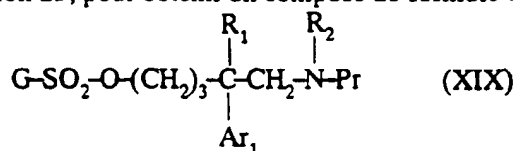


dans laquelle  $Ar_1$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, et Pr représente un groupe N-protecteur, tel que le groupe trityle, *tert*-butoxycarbonyl ou benzyloxycarbonyl,

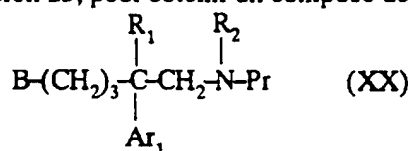
2') on élimine éventuellement le groupe O-protecteur du composé de formule (XVII), par action d'un acide ou d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :



3') on traite l'alcool (XVIII) avec un composé de formule (VI) tel que défini dans la revendication 25, pour obtenir un composé de formule :

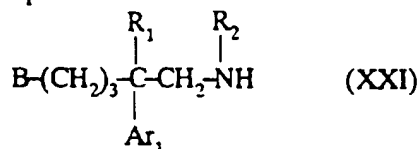


4') on fait réagir le composé (XIX) avec un composé de formule (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE), (VIIf), (VIIIg), (VIIIh), (VIIIi) ou (VIIIj) tels que définis dans la revendication 25, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle B est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 étant entendu que lorsque B contient un groupe hydroxyde ou un groupe aminé, ces groupes peuvent être protégés ;

5') on élimine sélectivement le groupe protecteur Pr du composé de formule (XX), pour obtenir le composé de formule :

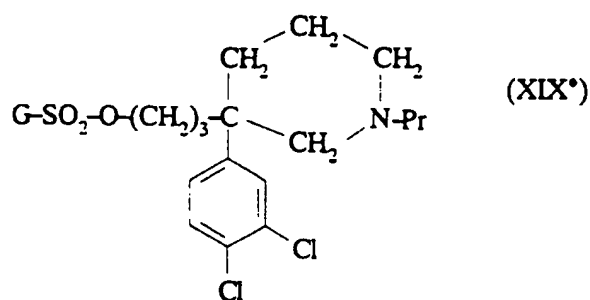


6') on traite le composé de formule (XXI) avec un composé de formule (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) ou (IIIe) tels que définis dans la revendication 25 ;

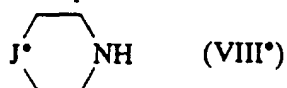
7') et, après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou des groupes aminés, on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

28. Procédé selon la revendication 27 pour la préparation d'un composé de formule (I\*) selon la revendication 4 et de ses sels, caractérisé en ce que :

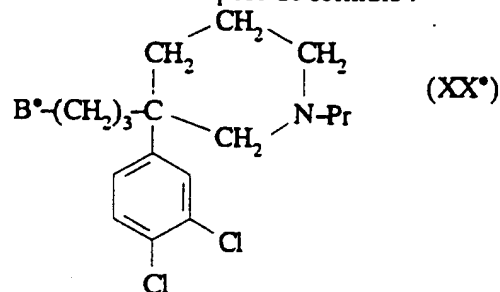
1°) on fait réagir un composé de formule :



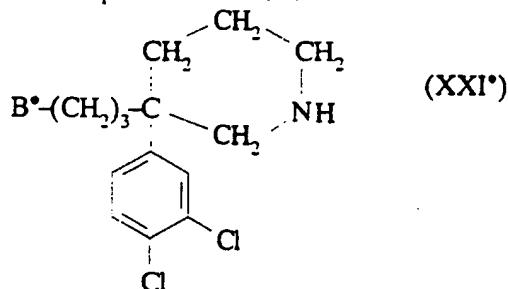
10 dans laquelle G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle et Pr représente un groupe N-protecteur, tel que le groupe trityle, *tert*-butoxycarbonyl ou benzyloxycarbonyl, avec un composé de formule :



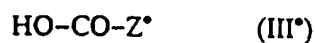
20 dans laquelle J\* est tel que défini pour un composé de formule (I\*) dans la revendication 4, pour obtenir un composé de formule :



30 2\*) on élimine sélectivement le groupe protecteur Pr du composé de formule (XX\*), pour obtenir le composé de formule :



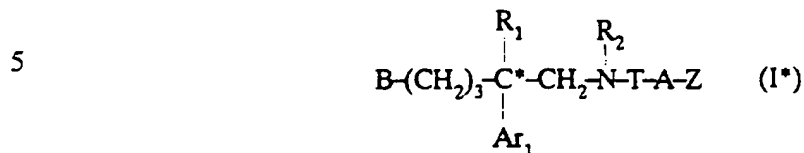
3\*) on traite le composé de formule (XXI\*) avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



35 dans laquelle Z\* est tel que défini pour un composé de formule (I\*) dans la revendication 4 ;

4\*) et, après déprotection éventuelle, on transforme éventuellement le produit (I\*) ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

29. Un énantiomère d'un composé selon la revendication 1 de formule :



dans laquelle :

- 10
- "\*" signifie que l'atome de carbone ainsi marqué a la configuration absolue (+) ou (-) déterminée ;
  - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Ar<sub>1</sub>, T, A, Z et B sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 1 ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques et leurs solvates.

- 15
30. Composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 24 ou 29 ou un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.
31. Composition pharmaceutique selon la revendication 30, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.
- 20
32. Composition pharmaceutique selon la revendication 31, contenant 0,5 à 1000 mg de principe actif.
33. Composition pharmaceutique selon la revendication 32, contenant 2,5 à 250 mg de principe actif.

25

30

35



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dern : Internationale No  
PCT/FR 96/01416

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b><br>CIB 6    C07D211/32    C07D401/14    C07D401/06    C07D417/14    A61K31/445<br>C07D409/10    C07D471/10    C07D409/14    C07D407/14    C07D413/14   |  |   |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB  |  |   |
| <b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b><br>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>CIB 6    C07D    A61K   |  |   |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche  |  |   |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)  |  |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>  |  |   |
| Catégorie *  | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées   |
| X  | EP,A,0 428 434 (SANOFI S.A.) 22 Mai 1991<br>cité dans la demande<br>voir exemples 104,106,146<br>---   | 1,30  |
| X  | EP,A,0 512 901 (ELF SANOFI) 11 Novembre 1992<br>cité dans la demande<br>voir exemple 26<br>---   | 1,30  |
| X  | WO,A,94 26735 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 24 Novembre 1994<br>cité dans la demande<br>voir exemples 61,62<br>---                      | 1,30  |
| X  | WO,A,93 18002 (ELF SANOFI) 16 Septembre 1993<br>* tableau A, dernier composé, page 27 *<br>---<br><div style="text-align: center;">-/-</div> | 1,30  |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>  |  |   |
| <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>'X' document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>'Y' document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>'&amp;' document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div> |  |   |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée<br><br><div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">18 Décembre 1996</div>   |  | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale<br><br><div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">10.01.97</div> |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale<br>Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax (+ 31-70) 340-3016   |  | Fonctionnaire autorisé<br><br><div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Frelon, D</div>  |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No  
PCT/FR 96/01416

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| Y   | EP,A,0 625 509 (ZENECA LIMITED) 23<br>Novembre 1994<br>cité dans la demande<br>voir le document en entier<br>---  | 1,30                          |
| Y   | EP,A,0 474 561 (SANOFI) 11 Mars 1992<br>cité dans la demande<br>voir exemple 22<br>---  | 1,30                          |
| Y   | EP,A,0 515 240 (SANOFI) 25 Novembre 1992<br>cité dans la demande<br>voir revendications<br>---  | 1,30                          |
| A   | LIFE SCIENCES,<br>vol. 56, no. 1, 1995,<br>pages PL27-32, XP002005529<br>X. EMONDS-ALT ET AL.:<br>voir le document en entier<br>---   | 1-30                          |
| A   | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 11,<br>11 Septembre 1995<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 132661j,<br>XP002005530<br>voir abrégé<br>& J. PHARMACOL. EXP. THER.,<br>vol. 274, no. 1, 1995,<br>pages 148-154,<br>F. OURY-DONAT ET AL.:<br>--- | 1-30                          |
| A,P   | EP,A,0 673 928 (SANOFI) 27 Septembre 1995<br>cité dans la demande<br>voir le document en entier<br>-----  | 1-30                          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 96/01416

## Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n°  
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1-33  
Feuille ci-jointe
3. ☐ Les revendications n°  
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No. PCT/FR 96/ 01416

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/

Le nombre incommensurable de composés théoriquement possible résultant des combinaisons de toutes les variables présentées dans la revendication 1 empêche une recherche d'être significative et exhaustive. La recherche documentaire a donc été limitée aux sub-divisions de la Classification Internationale qui correspondent à l'objet de la demande tel qu'il est directement illustré par les exemples donnés dans la demande (cf. PCT Art.6, 15; et Directives B-III, 2.1)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int: nal Application No

PCT/FR 96/01416

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A-428434                               | 22-05-91            | FR-A- 2654100              | 10-05-91            |
|   |                     | FR-A- 2663329              | 20-12-91            |
|   |                     | AU-B- 668018               | 18-04-96            |
|   |                     | AU-A- 5924594              | 02-06-94            |
|   |                     | AU-B- 649973               | 09-06-94            |
|   |                     | AU-A- 6583890              | 23-05-91            |
|   |                     | CA-A- 2029275              | 07-05-91            |
|   |                     | FI-B- 97540                | 30-09-96            |
|   |                     | FI-A- 952956               | 15-06-95            |
|   |                     | FI-A- 952957               | 15-06-95            |
|   |                     | IL-A- 96241                | 31-03-96            |
|   |                     | IL-A- 111292               | 31-03-96            |
|   |                     | JP-A- 3206086              | 09-09-91            |
|   |                     | LV-B- 10713                | 20-10-95            |
|   |                     | NO-B- 177299               | 15-05-95            |
|   |                     | NO-A,B 950239              | 07-05-91            |
|   |                     | NO-A,B,C 950240            | 07-05-91            |
|   |                     | PL-B- 166565               | 30-06-95            |
|   |                     | PL-B- 166582               | 30-06-95            |
|   |                     | US-A- 5317020              | 31-05-94            |
|   |                     | PL-B- 165758               | 28-02-95            |
|   |                     | PL-B- 165854               | 28-02-95            |
| EP-A-512901                               | 11-11-92            | FR-A- 2676055              | 06-11-92            |
|   |                     | AU-B- 652046               | 11-08-94            |
|   |                     | AU-A- 1591692              | 05-11-92            |
|   |                     | CA-A- 2067877              | 04-11-92            |
|   |                     | FI-A- 951242               | 16-03-95            |
|   |                     | FI-A- 951243               | 16-03-95            |
|   |                     | JP-A- 5186425              | 27-07-93            |
|   |                     | NO-B- 178573               | 15-01-96            |
|   |                     | NZ-A- 242586               | 26-10-95            |
|   |                     | US-A- 5340822              | 23-08-94            |
| WO-A-9426735                              | 24-11-94            | AU-A- 6942694              | 12-12-94            |
|   |                     | CA-A- 2160462              | 24-11-94            |
|   |                     | CN-A- 1124961              | 19-06-96            |
|   |                     | EP-A- 0696280              | 14-02-96            |
|   |                     | FI-A- 955258               | 30-11-95            |
|   |                     | NO-A- 954400               | 08-01-96            |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den : Internationale No

PCT/FR 96/01416

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO-A-9426735                                    |                        | ZA-A- 9403091                           | 12-01-95               |
| WO-A-9318002                                    | 16-09-93               | FR-A- 2688218                           | 10-09-93               |
|   |                        | FR-A- 2688219                           | 10-09-93               |
|   |                        | CA-A- 2090785                           | 04-09-93               |
|   |                        | EP-A- 0559538                           | 08-09-93               |
|   |                        | HU-A- 70167                             | 28-09-95               |
|   |                        | JP-T- 6507425                           | 25-08-94               |
| EP-A-625509                                     | 23-11-94               | CA-A- 2123636                           | 18-11-94               |
|   |                        | JP-A- 6340624                           | 13-12-94               |
|   |                        | US-A- 5521199                           | 28-05-96               |
| EP-A-474561                                     | 11-03-92               | FR-A- 2666335                           | 06-03-92               |
|   |                        | FR-A- 2678267                           | 31-12-92               |
|   |                        | AU-B- 657272                            | 09-03-95               |
|   |                        | AU-A- 8354291                           | 12-03-92               |
|   |                        | CA-A- 2050639                           | 06-03-92               |
|   |                        | HU-A- 9500521                           | 30-10-95               |
|   |                        | IL-A- 99320                             | 31-07-95               |
|   |                        | JP-A- 4261155                           | 17-09-92               |
|   |                        | LT-A,B 585                              | 27-12-94               |
|   |                        | LV-B- 10606                             | 20-04-96               |
|   |                        | NO-B- 177226                            | 02-05-95               |
|   |                        | NZ-A- 239661                            | 27-06-94               |
|   |                        | PL-B- 167994                            | 30-12-95               |
|   |                        | US-A- 5350852                           | 27-09-94               |
|   |                        | US-A- 5236921                           | 17-08-93               |
| EP-A-515240                                     | 25-11-92               | FR-A- 2676054                           | 06-11-92               |
|   |                        | AU-B- 657321                            | 09-03-95               |
|   |                        | AU-A- 1591892                           | 05-11-92               |
|   |                        | CA-A- 2067924                           | 04-11-92               |
|   |                        | JP-A- 5140103                           | 08-06-93               |
|   |                        | NO-B- 178572                            | 15-01-96               |
|   |                        | NZ-A- 242584                            | 27-04-95               |
|   |                        | US-A- 5411971                           | 02-05-95               |
| EP-A-673928                                     | 27-09-95               | FR-A- 2717477                           | 22-09-95               |
|   |                        | FR-A- 2717478                           | 22-09-95               |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dern. Internationale No  
PCT/FR 96/01416

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP-A-673928                                     |                        | FR-A- 2719311                           | 03-11-95               |
|   |                        | AU-A- 1490995                           | 28-09-95               |
|   |                        | CA-A- 2145000                           | 19-09-95               |
|   |                        | CN-A- 1128756                           | 14-08-96               |
|   |                        | FI-A- 951265                            | 19-09-95               |
|   |                        | HU-A- 72065                             | 28-03-96               |
|   |                        | JP-A- 8048669                           | 20-02-96               |
|   |                        | NO-A- 951044                            | 19-09-95               |
|   |                        | PL-A- 307723                            | 02-10-95               |
|   |                        | ZA-A- 9502228                           | 21-12-95               |
| -----   |                        |   |                        |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 96/01416

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
Claims not fully searched: 1-33  
see annex
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



The inordinate number of compounds that could in theory be produced by combinations of all the variables presented in claim 1 precludes a comprehensive and meaningful search. The documentary search was thus limited to sub-categories of the International Classification that correspond to the object of the application as directly illustrated by the examples given in the application (PCT Articles 6 and 15; Guidelines, B-III, 2.1).